UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968

N° 5 M

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Jacqueline GODARD

Pharmacien

née le 21 Novembre 1941 à Clermont-Ferrand, (63)

Présentée et soutenue publiquement au mois de Juin 1968

RELATIONS ENTRE la STRUCTURE CHIMIQUE et L'ACTIVITE BIOLOGIQUE APPLICATIONS à QUELQUES DERIVES du THIOFENE.

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres du Jury : M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur
M. DORIER, Chargé de Cours.

CLERMONT-REPRODUCTION, 64, Avenue Jean Noellet - 63 - AUBIERE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546615_0036

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Jacqueline G O D A R D

Pharmacien

née le 21 Novembre 1941 à Clermont-Ferrand, (63)

Présentée et soutenue publiquement au mois de Juin 1968

RELATIONS ENTRE la STRUCTURE CHIMIQUE et L'ACTIVITE BIOLOGIQUE APPLICATIONS à QUELQUES DERIVES du THIOFENE.

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres du Jury : M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur
M. DORIER, Chargé de Cours.

CLERMONT-REPRODUCTION, 64, Avenue Jean Noellet - 63 - AUBIERE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE de CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, GAUTHIER, POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM.	BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
	BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
	BAUDON	- Clinique obstétricale
	BERGER	- Chimie analytique
	BERGERON	- Pathologie médicale
	COULET	- Botanique et microbiologie
	CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
	DASTUGUE	- Biochimie médicale
	DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
	DELAGE	- Anatomie Pathologique
	FEBVRE	- Pharmacie Galénique
	GRAS	- Clinique Médicale
	JACQUEMET	- Technique chirurgicale
	JALLUT	- Séméiologie médicale
	LATAIX	- Pathologie chirurgicale
	MERCIER	- Anatomie
	MEYNIEL	- Biophysique médicale
	MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
	PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
	POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
	POURRAT	- Matière médicale
Mele	RAMPON	- Thérapeutique
MM.	ROUHER	- Clinique ophtalmologique
	TERRASSE	- Clinique médicale B
	THIEBLOT	- Physiologie
	THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	TRONCHE	- Pharmacie chimique
	TURCHINI	- Histologie et Embryologie
	VAURS	- Bactériologie et Hygiène
	WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeur Titulaire à titre personnel.

M.	CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M.	VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
MENUT	- Pédiatrie et Puériculture.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

M. BOSSY	- Anatomie
Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	- Physique Pharmaceutique
Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orhtopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-phtisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maitres de Conférences.

MM. JARREAU	- Matière médicale
MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A mon mari,

avec ma plus tendre affection,

A mes parents,

en témoignage de ma reconnaissance et
de mon profond attachement,

A mon fils Jean-Eric,

A ma famille

A mes amis,

je dédie cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur TRONCHE

Professeur de Pharmacie Chimique
Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons apprécié, au cours de nos études ses qualités d'enseignant, et durant nos travaux de recherches ses qualités humaines et scientifiques.

Il a su sans cesse guider avec profit nos efforts dans le développement du sujet qu'il nous avait confié.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de notre vive reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur Pierre BASTIDE

Professeur de Chimie biologique et de pharmacodynamie
Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Monsieur le Professeur Roger CLUZEL

Professeur de Bactériologie

Monsieur Charles DORIER

Chargé de Cours en Toxicologie et Bromatologie
Docteur ès-Sciences
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour l'aide efficace qu'ils nous ont prodigué au cours de l'élaboration de ce travail.

Nous leur exprimons notre reconnaissance d'avoir bien voulu accepter de juger cette thèse.

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS

témoignage respectueux de profonde gratitude.

A tous les membres du LABORATOIRE de PHARMACIE CHIMIQUE, et plus particulièrement à Monsieur Jacques COUQUELET

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde amitié.

RELATIONS entre la STRUCTURE CHIMIQUE et L'ACTIVITE BIOLOGIQUE : APPLICATION à QUELQUES DERIVES du THIOFENE

P L A N

- INTRODUCTION
- RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES
  - A - Le Thiofène
  - B - Activité pharmacodynamique des dérivés du Thiofène.
- RECHERCHES PERSONNELLES
  - Première Partie : A - Etude chimique.
  - Deuxième Partie : B - Etude biologique
    - a) Bactériologique
    - b) Pharmacodynamique
- CONCLUSION
- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le caractère d'isostérie du thiofène (ou thiophène)* par rapport au benzène est à l'origine de la synthèse de nombreuses molécules à visée thérapeutique, dans lesquelles l'hétérocycle soufré remplace le cycle aromatique. On a pu ainsi préparer depuis près de cinquante ans des analogues structuraux soufrés de nombreux composés connus pour leur activité pharmacodynamique, et même des séries entières de ces analogues. Dans l'ensemble, les composés thioféniques ont présenté des propriétés identiques à celles de leurs modèles benzéniques, mais atténuées. C'est pourquoi, malgré une toxicité souvent diminuée, peu de composés thioféniques sont utilisés comme médicaments ; les exceptions les plus remarquables concernent les antihistaminiques et les antibiotiques du groupe des céphalosporines.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que dans ce dernier cas l'adjonction d'un radical thiénylacétique confère une puissante activité antibactérienne à une molécule inactive par elle-même.

*Dans la littérature nous trouvons indifféremment ces 2 orthographes. Dans notre travail nous optons pour la plus simple.

Ce phénomène est à l'origine de notre travail et nous en a fourni l'idée directrice : associer dans une même molécule un reste thiényle ou thiénylacétique à une substance d'intérêt médicamenteux ou biologique. Pour celle-ci nous avons choisi des produits simples présentant un groupement aminé : sulfanilamide, acide p. aminobenzoïque, acide p. aminosalicylique, acides aminés.

Par ailleurs, les conceptions électroniques de la pharmacodynamie accordent un intérêt particulier aux composés riches en électrons π délocalisés et aux systèmes conjugués, habituellement plus actifs. La présence du thiofène dans une molécule contribue à accentuer de telles propriétés : c'était à notre avis un motif supplémentaire pour entreprendre les recherches envisagées.

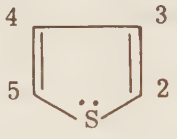
Après avoir rappelé dans une première partie bibliographique les activités pharmacodynamiques liées à la présence du noyau thiofène, nous exposons nos recherches personnelles, qui se situent précisément sur deux plans : la chimie et la biologie : c'est grâce à la collaboration de trois laboratoires que nous avons valorisé un travail qui du strict point de vue chimique demeure très classique.

Il n'entre pas dans nos intentions de présenter ici toute la bibliographie consacrée au thiofène et à ses dérivés. Ceux-ci sont très nombreux et des ouvrages entiers traitent de la chimie de tels composés. Notre but sera plus modeste. Nous rappellerons dans un premier chapitre quelques considérations chimiques et physicochimiques sur le thiofène, afin de rapporter certaines données récentes sur la configuration de cet hétérocycle. Puis nous consacrerons un second chapitre aux différents aspects de l'activité pharmacodynamique des dérivés thioféniques. Ces composés ont en effet été très étudiés depuis quelques années en vue de découvrir parmi eux des médicaments nouveaux et efficaces. Avant d'aborder cette revue, nous désirons souligner les travaux accomplis en France dans cette direction par R.C. MOREAU et M. ROBBA (62-63-64).

A - THIOFENE.

Le thiofène, rappelons-le, a été découvert en 1883 par Victor MEYER dans le benzène préparé à partir des produits de distillation de la houille.

Le thiofène est un liquide mobile, incolore, non miscible à l'eau. Il répond à la formule :

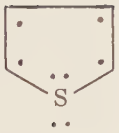


dans laquelle l'atome de soufre est lié à la manière d'un sulfure. A divers points de vue il présente des analogies avec le benzène.

Il possède en effet, tout comme le benzène, un système de 6 électrons π délocalisés, ce qui lui confère le caractère aromatique.

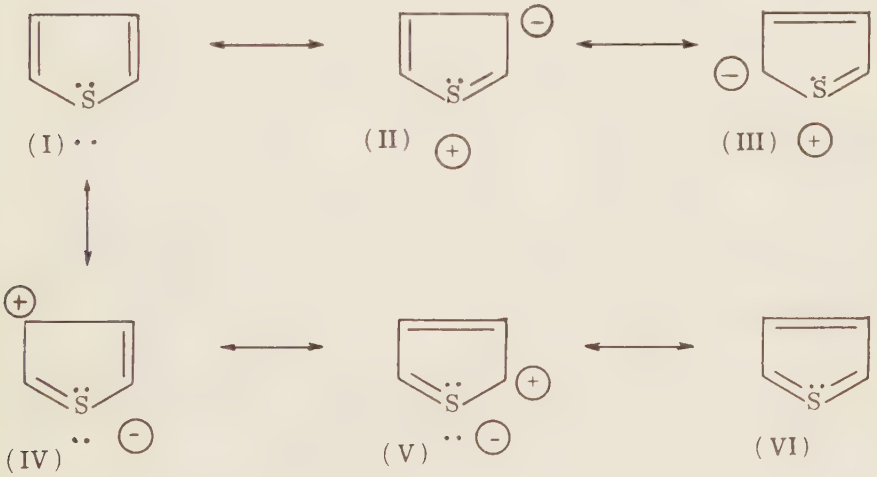
C'est pourquoi on peut parler ici de molécules isostères.

La structure électronique du thiofène nous montre que deux des électrons nécessaires à la formation du sextet aromatique sont fournis par l'un des doublets libres de l'atome de soufre :



Cependant l'analogie avec le benzène n'est pas totale, car si toutes les positions du noyau benzénique sont équivalentes vis-à-vis des divers agents de substitution, il n'en est pas de même pour le thiofène où l'hétéroatome joue un rôle dans l'orientation des substitutions. L'énergie de résonance du thiofène est de l'ordre de 31 Kcal/mole.

Les formes résonantes possibles sont nombreuses :



Les formules (II) à (V) peuvent elles mêmes correspondre chacune à 2 formes limites homologues.

Selon SCHOMAKER et PAULING (68) la structure (I) contribue pour 70 % à l'hybride de résonance, alors que les structures (II) et (III) y contribuent dans la proportion de 20 %, et les structures (IV) à (VI) dans la proportion de 10 % seulement.

L'expérience montre que la plupart des substitutions électrophiles se font dans une large mesure en position 2 . Parmi les formes résonantes chargées, la structure (III) semble donc prédominante.

Les structures (IV) à (VI), où l'atome de soufre présente plus de 8 électrons sur la couche externe, bien que moins probables seraient responsables de certaines réactions d'addition sur l'atome de soufre, réactions qui conduiraient soit à un réarrangement, soit à une rupture du cycle. Ainsi dans la métallation du thiofène par le potassium, il se produit une rupture complète du cycle, ce qui implique une liaison préalable du potassium à l'atome de soufre de l'une des formes limites (IV), (V), ou (VI).

Il résulte des considérations précédentes que la réactivité du thiofène est supérieure à celle du benzène, ce qui lui a valu l'appellation de composé " hyper-aromatique ".

Il donne lieu à de nombreuses réactions de substitution avec une grande facilité et en utilisant généralement des conditions assez douces.

Tout comme son isostère benzénique, le thiofène peut être chloré, nitré, sulfoné, alkylé ou acylé. Il est à noter toutefois que les réactions d'alkylation présentent la particularité de conduire à un mélange en proportions à peu près égales de dérivés substitués en 2 et en 3.

Les réactions d'addition sont relativement rares ; en ce qui concerne la chloruration, MEYER et WILLGERODT (54, 75) signalent l'existence d'un octochlorothiofène.

Une propriété particulière aux dérivés thioféniques réside dans la formation avec un certain nombre de sels minéraux,de dérivés solides caractéristiques. Enfin, signalons l'instabilité des dérivés du thiofène par rapport aux dérivés du benzène correspondants.

D'innombrables études ont été consacrées à la chimie des dérivés du thiofène. (53, 40).

Les spectres RMN de cycles thioféniques diversement substitués ont été abondamment étudiés par HOFFMANN et COLL. (28, 29), et l'influence des substituants X sur les déplacements chimiques a été discutée en fonction notamment des effets électroniques de X. Dans ce domaine, les résultats ont donné lieu à d'intéressantes conclusions sur la transmission des effets inducteurs et mésomères en série thiofénique.

B - ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE des COMPOSES THIOFENIQUES.

Le thiofène, cycle isostère du benzène, devrait pouvoir remplacer ce dernier dans toutes les molécules médicamenteuses en donnant naissance à des substances actives. Mais cette règle n'est pas générale. En fait, les dérivés thioféniques utilisés en thérapeutique sont bien moins nombreux que les dérivés benzéniques, malgré la préparation et l'essai pharmacodynamique d'une grande diversité de produits. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus dans le domaine des antihistaminiques et des antibiotiques du type céphalotine et céphaloridine.

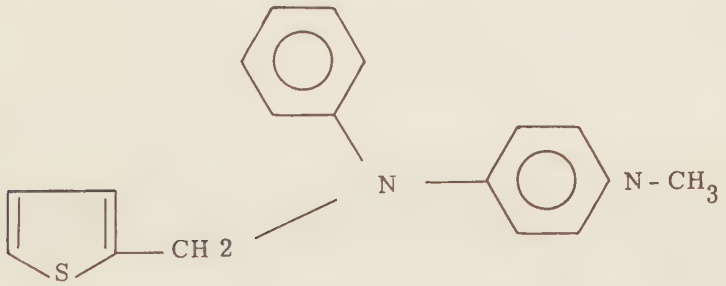
Avant de passer en revue quelques familles de médicaments, nous rappellerons les effets biologiques généraux du thiofène en empruntant à BLICKE (6) l'essentiel de cette question. Le thiofène semble plus toxique que le benzène pour les animaux de laboratoire et même pour le chien, qu'il soit inhalé, ingéré, ou administré par voie sous-cutanée (25). Le thiofène est difficilement transformé en dérivés sulfo-conjugués dans l'organisme, mais certains auteurs prétendent qu'il peut se transformer partiellement en éthylmercaptan.

Les dérivés nitrés du thiofène sont aussi toxiques que ceux du benzène et la symptomatologie est à peu près identique. L'acide thiényl carboxylique-2 est réputé non toxique et il est éliminé en partie sous forme de thénoyl-2 glycine, la fraction conjuguée variant beaucoup suivant l'espèce considérée. L'analogue thénylique de l'acide phénylcinchoninique modifie l'excrétion d'acide urique et la calcémie (60).

La thiényl-2 dl alanine et la thiényl-3 dl alanine ont fait l'objet de nombreuses études microbiologiques, en vue de mettre en évidence un antagonisme structural avec la phénylalanine ; ces études ont porté à la fois sur des levures et sur des bactéries. Des travaux plus récents (41) ont en outre attiré l'attention sur l'action antivirale de ces composés, notamment sur les virus de la vaccine et de la poliomyélite. Certains dérivés thioféniques peuvent intervenir comme précurseurs dans la biosynthèse des pénicillines. On peut ainsi obtenir une thiényl-2 et une thiényl-3 pénicilline aussi actives que la benzylpénicilline sur staphylococcus aureus (4).

Action antihistaminique.

Dès l'apparition des premiers antihistaminiques de synthèse, la substitution du benzène par le thiofène a été tentée par les pharmaco-chimistes. Cette opération s'est révélée peu bénéfique dans la série de l'antergan ou de la pyribenzamine, les nouveaux dérivés étant, pour la plupart bien moins actifs que les structures benzéniques. Il en a été de même dans la série du Bénadryl ou amino-alkyléthers. Mais des succès incontestables ont été obtenus dans des séries voisines et l'efficacité de la Thénaldine ou Sandostène (*) est aujourd'hui bien connue et appréciée des médecins.



Action antibactérienne.

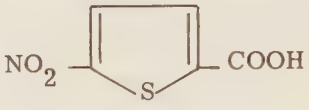
C'est aux dérivés thioféniques que l'on attribue les propriétés curatives des huiles soufrées que l'on isole au cours de la distillation sèche de certaines roches bitumineuses (49).On trouve dans la littérature de nombreuses mentions concernant l'activité antibactérienne réelle ou prétendue telle, de composés thioféniques : ainsi en est-il du tétrabromo et du diiodothiofène, du chloro-2 mercurithiofène, de l'ester éthylique de l'acide hydroxy 3 méthyl-5 thiofène carboxylique. Certains de ces produits ont même été proposés comme antiseptiques dermatologiques ou comme désinfectants.

(*) N.D. SANDOZ.

Des sulfamides ou des sulfones thiofèniques se sont montrés peu actifs contre les bactéries et les protozoaires.

D'un autre côté, l'acide amino-5 thiofène carboxylique-2, analogue structural de l'acide p. aminobenzoïque, n'exerce aucun effet anti-sulfamide.

On retrouve chez les dérivés nitrés du thiofène les propriétés antibactériennes bien connues chez les dérivés nitrés du furanne. Ainsi l'acide nitro-5 thiofène carboxylique-2 exerce une activité bactériostatique à des concentrations comprises entre 2,5 et 40 mg pour 100 ml. (58).



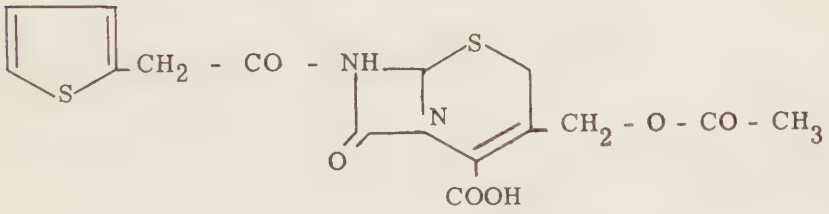
De même, les nitro-5 thiofène carboxaldéhyde-2 acétals possèdent des propriétés bactériostatiques, fungistatiques et anthelmintiques (73).

Le fait le plus intéressant est la présence du cycle thiofénique, ou plus exactement du radical thiénylacétique-2 dans les dérivés hémisynthétiques d'un antibiotique naturel, la céphalosporine C (26, 3, 52, 21, 2). Ce dernier, produit par les cultures de céphalosporium acremonium, est étroitement apparenté à la pénicilline par sa structure. En fait, on trouve dans les jus de culture de ces champignons trois substances antibiotiques comme l'ont montré ABRAHAM et NEWTON : la céphalosporine N, présentant la structure chimique d'une pénicilline substituée par l'acide α amino adipique, la céphalosporine P qui possède une structure stéroïdique et la céphalosporine C dotée d'une structure moléculaire voisine, mais différente de celle des pénicillines et d'une activité antibactérienne intéressante. Cette activité, qui s'exerce sur la plupart des germes gram positif, mais aussi sur certaines bactéries gram négatif est cependant trop faible pour être mise à profit en clinique humaine. C'est alors qu'à l'exemple des travaux effectués sur les pénicillines, les recherches se sont orientées

vers la préparation de dérivés hémisynthétiques, par adjonction de chaînes latérales à l'acide amino-7 céphalosporanique.

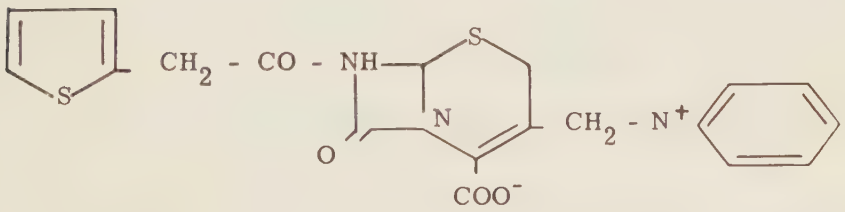
Deux dérivés se sont montrés particulièrement actifs :

- la Céphalotine (Keflin*) est le sel de sodium de l'acide (thiofène acétamido-2) 7 céphalosporanique.



Elle se présente sous forme d'une poudre cristalline de couleur crème, stable à l'état sec, soluble dans l'eau en donnant une solution acide (pH = 5,2). L'absorption digestive est très faible et l'administration se fait par voie parentérale. Les staphylocoques et les streptocoques sont très sensibles et la céphalotine exerce vis-à-vis de ces germes une action bactéricide. Les bacilles gram négatif présentent une sensibilité inégale et inconstante, et l'antibiotique ne se montre bactéricide que pour des doses importantes.

- la Céphaloridine (Ceporin) possède la même structure à l'exception de la chaine latérale en 3 qui est remplacée par un noyau pyridinique :



(*) N.D. Lilly.

L'introduction du cycle de la pyridine augmente l'activité antibactérienne et diminue la dégradation in vivo du produit par les estérases.

On peut dire que l'introduction de la chaîne thiénylacétique dans ces molécules a inauguré la série des céphalosporines hémisynthétiques, qui constituent par ailleurs une excellente thérapeutique de rechange des pénicillines.

Activité anthelmintique et antiprotozoaire.

Certaines amidines cycliques et leurs sels d'addition avec des acides non toxiques se sont montrés spécialement intéressants comme agents anthelmintiques. Plus particulièrement certains nouveaux dérivés du thiofène alcoyl-2 et leurs sels d'addition avec des acides sont utilisables en art vétérinaire pour le traitement des animaux atteints d'helmintiase . (16).

L'action sur les protozoaires est surtout le fait des dérivés thiazoliques ; beaucoup d'entre eux ont été essayés dans le traitement d'affection à trichomonas vaginalis, mais la plupart se sont montrés décevants après des essais cliniques prolongés. (61). Seuls, les thiazoles nitrés se sont imposés. Parmi eux, citons l'ATRICAN (★) ou TC 109 qui est l'α Thénoylamino-2 nitro-5 thiazole, spécialisé en comprimés à 0,100 g comme trichomonacide et antimycotique, parce qu'actif en même temps sur candida albicans. Des thiomorpholines associées à des cycles thiazoles ont été proposées récemment comme antiamibiens (11).

Activité insecticide.

Cette activité a été recherchée pour des dérivés thiénylhalogénés apparentés au D.D.T. Les résultats publiés font apparaître des effets moins puissants que pour les dérivés benzéniques, sauf pour certains insectes résistant au D.D.T. On a aussi mentionné l'action antifongique de tels dérivés.

Action sur les voies respiratoires.

La thérapeutique soufrée des voies respiratoires a toujours été en honneur dans notre pays et l'on a utilisé depuis

(★) N.D. Chantereau

longtemps à cet effet les eaux minérales sulfurées. Certains médicaments spécialisés : THIOPHEOL (✶), THIOPHON (✶✶) .... sont riches en thiofène, qui apporte à l'organisme un soufre organique directement assimilable et diffusible. Une telle affirmation devrait, à notre avis, être nuancée, car le cycle du thiofène est relativement stable et le soufre inclus dans ce cycle ne saurait être exactement comparé au soufre des sulfures ou des composés sulfhydrylés organiques ou biologiques. Ajoutons aussi que le thiofène est éliminé en partie par les voies respiratoires et qu'il en serait de même de certains thénoates.

Rappelons cependant quelques-uns des bienfaits du soufre, qui en pathologie respiratoire apporterait :

- une resulfuration générale et locale.
- une action bactériostatique au niveau des voies respiratoires.
- une réoxygénation générale due à une stimulation de la circulation au niveau des voies respiratoires et à une meilleure aptitude des hématies à fixer l'oxygène.
- une désensibilisation, une détoxication, grâce à la fonction détoxiquante du soufre, qui par la mise en jeu de phénomènes de sulfoconjugaison assure l'élimination des toxines et déchets accumulés.
- un assèchement de la muqueuse respiratoire.

" Le soufre est le meilleur asséchant des rhinorrhées comme des bronchorrhées, même muco-purulentes ".

A. JACQUELIN (39).

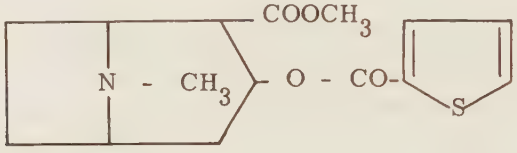
Activité vasomotrice.

On connait l'activité sympathomimétique des phénylalkylamines et leur emploi comme vasoconstricteurs, anorexigènes, substances stimulant la vigilance. Un certain nombre de thiénylalkylamines ont été préparées et testées. Leur effet vasoconstricteur est souvent comparable à celui des composés phénylés, pour une toxicité de même ordre ; les effets stimulants sur le système nerveux central semblent au contraire moins marqués.

(✶) N.D. INAVA
(✶✶) N.D. Laboratoire du Thiophon

Activité anesthésique locale.

En remplaçant le cycle benzénique dans les anesthésiques locaux, on obtient des analogues structuraux dont beaucoup sont connus. Parmi ces composés, citons la thiofène-cocaïne (70) dans laquelle le groupement benzoyle de la cocaïne a été remplacé par le groupement thénoyle :

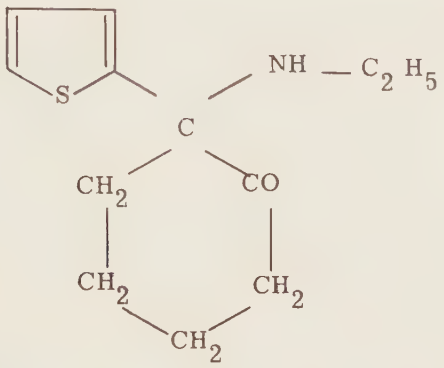


De même ont été préparés les isologues de l'Eucaïne, de la Stovaïne, de la phénétidine (72). Ces substances présentent effectivement une activité anesthésique locale ; il en est de même de certaines thiénylcétones et des aminoesters de l'acide thienyl carboxylique, analogues à la série de la Procaïne. Parmi ces derniers, les dérivés substitués en position 2 sont plus actifs que les dérivés substitués en position 3, mais cette activité est, en règle générale, assez inférieure à celle des composés de la série phénylée.

Propriétés dépressives sur le système nerveux central et effet hypnotique.

Les cétones thioféniques sont plus toxiques et moins hypnotiques que les cétones phényliques correspondantes. L'acide éthyl-2 (thienyl-2) 5 barbiturique possède une activité comparable à celle de son homologue, le phénobarbital, tout au moins chez le rat. On ne rencontre pas d'activité antiépileptique chez les barbituriques thioféniques ni chez les thiénylcétones.

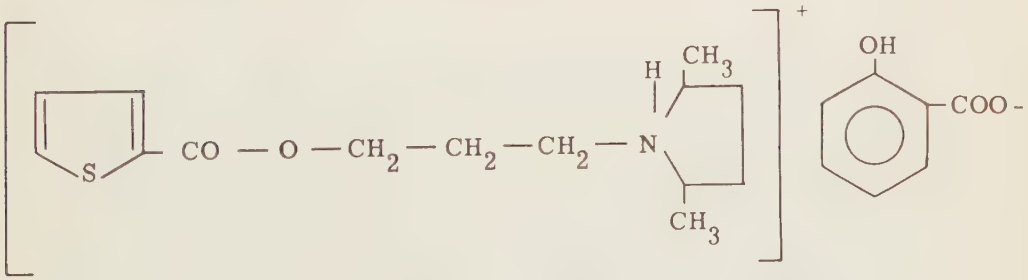
La (thiényl-2) 2 éthylamino-2 cyclohexanone et son chlorhydrate sont connus pour leurs propriétés dépressives sur le système nerveux central.



Activité fébrifuge et analgésique.

Plusieurs composés thioféniques ont été testés pour leur activité fébrifuge. L'acétamido-2 thiofène est inactif, probablement parce que le produit d'hydrolyse, l'amino-2 thiofène est instable. Cependant, les analogues structuraux de la phénétidine et de la phénacétine sont actifs. Il en est de même des acides (thiényl-2) 2 quinoline carboxylique -4 et de leurs dérivés.

Le salicylate de l'ester thénoïque du diméthylpyrrolidyl propanol (14) est connu pour son action analgésique et il est employé localement en pommade.

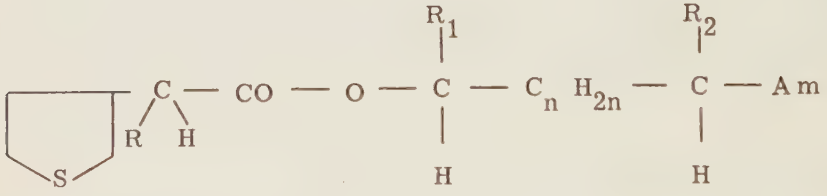


Ajoutons que les analogues thényliques de la méthadone possèdent une activité analgésique centrale tantot supérieure, tantot inférieure à celle du produit de référence .

Activité antispasmodique.

L'analogue thénylique de l'atropine (71) est connue depuis 1924. Entre 1944 et 1948, plusieurs séries d'aminoesters de l'acide thiénylacétique et de l'acide thiénylpropionique ont été préparés et étudiés du point de vue activité spasmolytique. Certains ont montré un important pouvoir inhibiteur des contractions de l'intestin isolé stimulé par l'acétylcholine. Ces produits étaient aussi souvent de puissants mydriatiques. Plus tard des analogues structuraux de divers spasmolytiques de synthèse, notamment de la Trasentine, se sont révélés peu efficaces.

Nous avons relevé dans un brevet récent (15) des médicaments utilisables dans le traitement des états spasmodiques et douloureux des voies digestives, biliaires et urinaires, du système artério-veineux et des organes pelviens. Il s'agit entre autres d'esters aminés d'acides α thiénylacétiques-3 répondant à la formule générale :



L'isostérie benzène-thiofène a conduit à remplacer le noyau benzénique par le thiofène dans les dérivés des acides mandéliques et benzyliques (1, 9, 48, 47), avec des résultats médiocres. ROBBA et MOREAU (62) ont préparé des spasmolytiques inspirés de l'atropine et qui sont des esters aminés d'acides (thiényl-3) glycoliques. Certains d'entre eux, testés sur le duodénum de rat, sont peu actifs. Les esters aminés de l'acide phényl (thiényl-3) glycolique sont plus intéressants : leur activité est parfois comparable à celle de l'atropine.

Action anticonvulsivante.

On a décrit les thiényl-hydantoïnes comme agents anticonvulsivants de très faible toxicité, qui n'exercent en outre, aucun effet sédatif ou hypnotique. D'autres classes de composés thioféniques, et notamment des acides aliphatiques substitués par l'hétérocycle ont présenté une faible activité ; il en est de même de la thiényl-2 acétylurée.

Action antitussive.

Les dérivés de l'acide thiényl-carboxylique utilisables comme médicaments antitussifs (17) sont notamment les alphathénoates de noscapine, de codéïne, d'éthylmorphine et de pholcodine.

Ils sont obtenus par réaction de l'acide alphathénoïque avec la base considérée dans un solvant approprié, suivie d'une recristallisation.

Activité diurétique.

Actuellement un grand nombre de substances diurétiques (18) renferment la fonction sulfamide. Les composés thioféniques étant souvent moins toxiques que leurs isomères benzéniques, un certain nombre de dérivés sulfamidés du thiofène ont été expérimentés comme diurétiques. Il s'agit surtout des dérivés substitués en 2 et 5, mais aussi des dérivés substitués en 3 et 4. Il faut noter que la synthèse de ces derniers est plus délicate à réaliser mais leur action est différente et souvent plus marquée que celle des isomères en 2 et 5 (19, 57).

Activités diverses.

Les activités des composés thioféniques ne sont pas limitées à l'énumération que nous venons de faire : ainsi, la thénoyl-2 choline ressemble quelque peu à l'acétylcholine; des imidazolines thioféniques ont des propriétés vasculaires et même antimalariques; des thiénylthiouraciles se montrent antithyroïdiens. On connaît même des composés thioféniques à odeur agréable de thé, de rose ou de géranium, comme certains thiénylbenzothiazol ou des nitrothiofènes à goût sucré ; mais ce sont là des exceptions et le plus souvent ces produits sont amers ou malodorants.

Les composés thioféniques ont aussi toutes sortes d'utilisation et on s'en sert par exemple dans la synthèse de colorants dits " thio-indigoïdes ", dont le plus simple est le rouge de thio-Indigo.

Parmi les tentatives récentes, signalons les préparations de thiéno-pyridazines à partir d'acides aldéhydes thioféniques, (63, 64) du Cycloheptathiofène et de ses dérivés (12), du Thiényl-oxoaminopropane (13), réalisées les unes et les autres en vue d'applications thérapeutiques.

Recherches personnelles

PREMIERE PARTIE

A - ETUDE CHIMIQUE

Au cours de cette étude chimique nous allons étudier successivement :

I - MATIERES PREMIERES

II -SYNTHESE des ACIDES THIOFENIQUES

a) l'acide thiényl carboxylique-2

b) l'acide thiényl acétique-2

III - SYNTHESE des CHLORURES D'ACIDES

IV - SYNTHESE des AMIDES

V - METHODES ANALYTIQUES

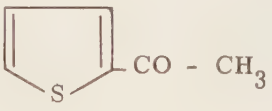
VI - ETUDES des STRUCTURES

Spectres I.R.

I - MATIERES PREMIERES.

Nous rapportons ici les caractéristiques des produits du commerce que nous avons utilisés.

Acétyl-2 Thiofène.



Nous avons utilisé le produit du commerce après l'avoir redistillé :

E = 212°
731
Litt (32) = 213 214° sous 760 mm.

L'acétylthiofène est un liquide incolore.
Nous avons vérifié son indice de réfraction.

n_D^{20} = 1,566
Litt (32) = 1,5667

Eau de Javel.

Nous avons utilisé la solution commerciale d'hypochlorite de sodium présentée sous emballage plastique. Cette solution titrait départ usine 47° chlorométriques.

Thiofène.

$C_4 H_4 S$ P M = 84

Nous avons pris son point d'ébullition sous 731 mm de Hg.

Nous avons trouvé : E = 83° 5

La littérature (31) indique, E = 84°.

Nous avons vérifié son indice de réfraction.

n_D^{20} = 1,5255

La littérature (31) indique n_D^{20} = 1,5246 .

Chlorure de Thionyle

Nous l'utilisons lors de la chloruration après l'avoir préalablement redistillé :

E_{760} = 79° .

Diméthyl formamide (D.M.F.)

Origine Prolabo

H CO N (CH_3) $_2$

C_3H_7ON P M = 73

Nous l'utilisons comme solvant de recristallisation.

La littérature (33) indique : E = 153°.

Sulfanilamide

$C_6H_8O_2N_2S$ P M = 172

F trouvé = 164°

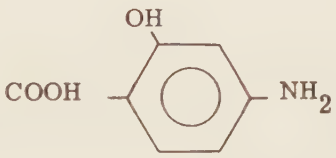
F litt. (59) = 164°

Acide para amino benzoique ou P.A.B.

$C_7H_7O_2N$ P M = 137

F_{760} = 187°

Acide para amino salicylique ou P.A.S.



$C_7H_7O_3N$ P M = 153

F = 150 - 151°

Glycocolle

$NH_2 - CH_2 - CO\ O\ H$

$C_2H_5O_2N$ P M = 75

La littérature (34) indique : F = 262° avec décomposition.

Methionine

$CH_3 - S - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CO\ O\ H$

$C_5H_{11}O_2N\ S$ P M = 159

F: se décompose à 283°.

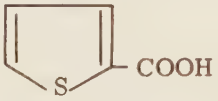
II - SYNTHESE des ACIDES THIOFENIQUES.

Nous avons dû, au cours de ce travail, synthétiser deux acides :

- l'acide thiényl carboxylique-2 ou acide thiofène carboxylique-2 ou α carboxylique .
- l'acide thiényl acétique-2 ou acide thiofène acétique-2.

1) Préparation de l'acide thiényl carboxylique-2

- Formule :



$C_5H_4O_2S$ P M = 128

- Modes d'obtention

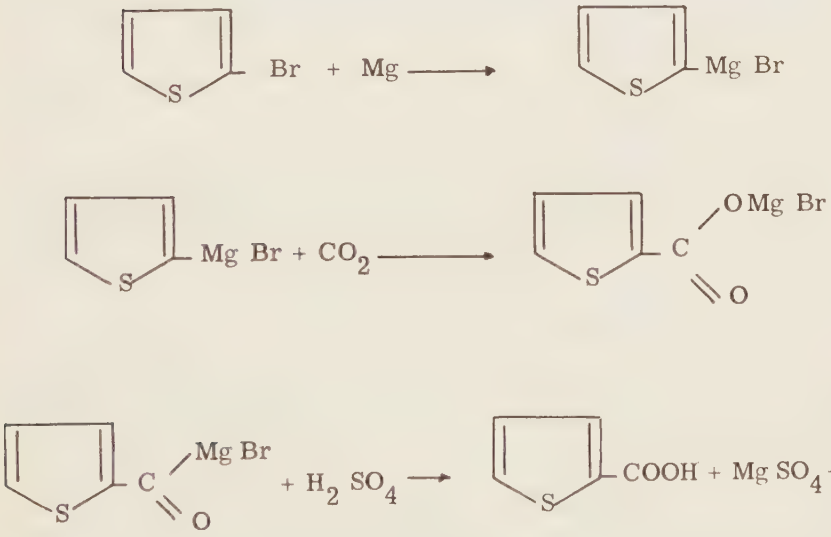
Nous avons trouvé dans la littérature plusieurs modes de préparation.

Cet acide peut s'obtenir par des méthodes absolument analogues à celles qui servent à préparer les acides de la série benzénique.

Rappelons très succinctement quelques unes de ces préparations :

- Oxydation des homologues du thiofène par le permanganate de potasse (24 - 27).
- Action du bromure de cyanogène sur le thiofène en présence de chlorure d'aluminium puis saponification du nitrile obtenu (42).

- Action d'une solution aqueuse de cyanure de potassium en présence de cyanure cuivreux en tube scellé à 200° (65).
- Fixation de gaz carbonique sur le thiofène en présence d'éthylate de sodium, obtenu en traitant le mercure di-éthyle par le sodium métallique (69).
- Action du trichloracétonitrile sur le thiofène en présence de chlorure d'aluminium. Il se forme une imine cétonique qu'une ébullition avec les alcalis transforme en acide (38).
- Fixation du gaz carbonique sur les dérivés organo-magnésiens du thiofène (22).



- A partir du chloro-2 thiofène (66).

Pour cela il faut faire agir de l'amalgame de sodium sur du benzène puis ajouter le chlorothiofène. Il se forme du 2-thiényl sodium qui est carbonaté en présence de glace. Quand la température s'abaisse on ajoute de l'alcool pour éliminer le sodium de l'eau dans laquelle on récupère l'acide après acidification par de l'acide chlorhydrique.

Au laboratoire nous avons utilisé une autre synthèse qui consiste à oxyder une cétone dérivée du thiofène telle l'acétyl-2 thiofène : Méthode de HARTOUGH (30) modifiée par JOHNSON.

Nous utilisons l'hypochlorite de sodium comme agent oxydant.

Nous avons tout d'abord préparé extemporanément la solution d'hypochlorite.

Pour cela nous dissolvons 250 gr. de chlorure de chaux dans un litre d'eau tiède. Nous ajoutons une solution tiède de 175 gr. de carbonate de potassium et 50 gr. de soude caustique dans 500 ml. d'eau. Nous agitons jusqu'à dissolution de la gelée formée. Nous séparons par filtration le solide en suspension, nous le lavons à l'eau.

Le filtrat y compris les eaux de lavage constitue la solution d'hypochlorite.

La synthèse de l'acide achevée, nous obtenions un rendement très inférieur à celui espéré. Nous avons donc par la suite opté pour la synthèse suivante dans laquelle l'hypochlorite est une solution commerciale présentée sous emballage plastique.

- Mode opératoire :

A 650 ml. d'extrait d'eau de Javel à 47° chlorométriques nous ajoutons 50 gr. de soude caustique dissous dans 500 ml. d'eau.

Nous plaçons au bain-marie à 55°. Quand cette température est atteinte nous ajoutons lentement 63 gr. (0,5 mole) d'acétyl-2 thiofène. La température ne doit pas dépasser 75° .

Pour la maintenir à ce degré il est nécessaire d'utiliser dans les premiers temps de l'opération un bain d'eau froide (la réaction étant exothermique), puis au contraire à la fin un bain-marie.

L'opération terminée nous détruisons l'excès d'hypochlorite par addition d'une solution de 50 gr. d'hyposulfite de sodium dans 200 ml. d'eau. Nous vérifions l'absence d'hypochlorite

par l'absence de libération d'iode en présence d'une solution acidifiée d'IK à 10 %.

Après refroidissement nous acidifions par 200 ml. d'acide chlorhydrique concentré.

Nous filtrons le précipité, nous le lavons à l'eau, nous séchons.

Nous obtenons 55 g. d'acide.

F = 110 - 112° Rendement 87 %

Après recristallisation, soit dans l'eau (1 partie d'acide thiényl carboxylique pour 10 d'eau) soit dans du benzène (1 partie d'acide pour 3 de benzène) nous obtenons 30 g. d'acide.

F = 129° Litt (36) = 129 - 130°.

- Propriétés de l'acide thiényl carboxylique-2

- Recristallisé dans l'eau il se présente en aiguilles

F = 129 - 130°

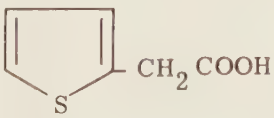
Très soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther.
Soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éther de pétrole.

Odeur irritante.

Donne un chlorure d'acide de poids moléculaire PM = 146, 5 et de point d'ébullition : E = 190°.

2) Préparation de l'Acide thienyl acétique-2

- Formule



$C_6H_6O_2S$ P M = 142

-Modes d'obtention

Nous avons essayé deux modes de préparation, mais seul le second nous a permis d'obtenir l'acide.

a) Redox - Amidation de Willgerodt Modification de Kindler :

(46 - 20 - 56 - 67 - 55).

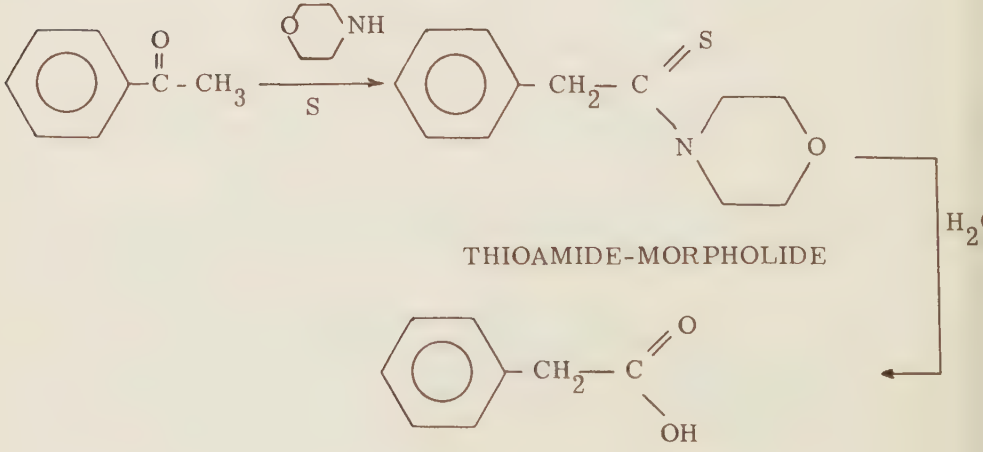
L'amidation de KINDLER consiste à chauffer des cétones avec des quantités à peu près équimoléculaires de soufre et d'une amine sèche. Elle conduit à des thiocarbonamides.

La réaction peut être menée à bien avec des cétones aliphatiques, aromatiques, ou mixtes. Elle implique à la fois l'oxydation du carbone terminal de la chaîne alkyle et la réduction (probablement par H_2S) du groupe carbonyle cétonique.

L'hydrolyse acide ou alcaline du thioamide conduit à l'acide carboxylique correspondant avec de bons rendements.

Les amines secondaires à haut point d'ébullition, en particulier la morpholine (E = 129°) sont employées de préférence, le mélange réactionnel étant porté à reflux.

Schéma de la Réaction :



-Mode opératoire

L'amidation doit être faite sous la hotte. Dans un ballon à 3 cols, muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et chauffé au moyen d'un bain d'huile, nous introduisons :

- Acétyl thiofène (fraîchement distillé) 31,5 g. (0,25 mole)
- Soufre sublimé 12,0 g. (0,375 mole)
- Morpholine anhydre 32,6 g. (0,375 mole)

Nous agitons. Nous chauffons très lentement : au début il y a un dégagement important d'H_2 S.

Après une heure de chauffage modéré nous portons le mélange à reflux en surveillant la température.

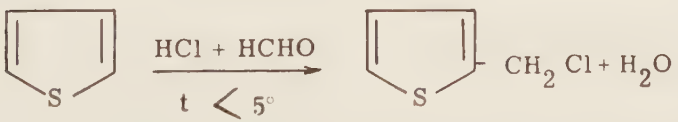
Un chauffage de 4 à 6 heures à 150° suffit pour que la réaction soit complète.

Nous aboutissons par cette méthode à un produit visqueux, noir, à partir duquel nous ne pouvons obtenir l'acide.

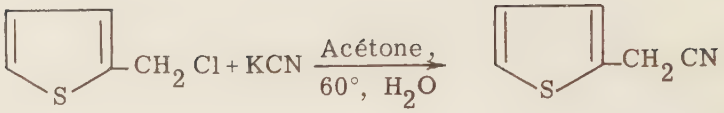
Une telle réaction comporte d'ailleurs la formation de produits secondaires ou de dégradation.

b) Méthode utilisée en laboratoire.

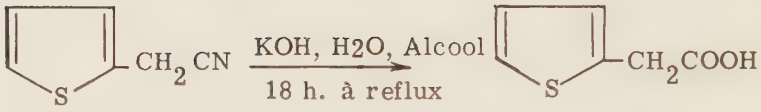
Elle est complexe car elle nécessite l'obtention intermédiaire du chlorométhyl-2 thiofène et du thiényl-2 acétonitrile.



CHLORO METHYL-2-THIOFENE

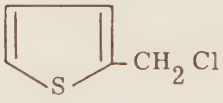


THIENYL-2 ACETONITRILE



A - Fabrication du chlorométhyl-2 thiofène (1):

Formule :



Technique :

Nous introduisons dans un ballon à 3 cols placé dans un bain de glace.

- Thiofène 84 g. (1 mole)
- HCl concentré 40 ml.

Nous faisons passer un courant d'HCl. Celui-ci est produit par l'addition très lente de 300 ml. d'H_2SO_4 sur le mélange NaCl (500 g.) et H_2SO_4 (300 g.).

Quand la température atteint 0° nous ajoutons goutte à goutte du formol : 100 ml. de formol aqueux à 37 %.

La réaction étant très exothermique nous devons maintenir la température inférieure à 5° par un bain de glace dans lequel nous avons ajouté du chlorure de sodium.

Le liquide d'abord incolore devient rose et passe de l'état liquide à l'état pâteux.

L'opération dure environ 3 heures.

En fin d'addition, la température s'abaisse sensiblement.

Après addition totale du formol nous laissons l'acide chlorhydrique se dégager pendant encore un quart d'heure.

Extraction du mélange :

Dans une ampoule à décanter nous mettons le liquide obtenu avec 100 ml. d'éther. Nous agitons. Nous décantons. Nous prélevons la solution étherée et nous recommençons successivement la décantation 4 fois.

La solution éthérée est ensuite lavée par de l'eau, puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Elle est ensuite filtrée sur chlorure de calcium anhydre.

Nous laissons sécher la solution ainsi préparée une nuit sur du chlorure de calcium.

Distillation du produit :

Le produit obtenu est lacrymogène et explosif puissant. Il ne doit pas être stocké.

Nous commençons par évaporer l'éther à 22° sous un vide léger , puis nous continuons en augmentant progressivement ce dernier.

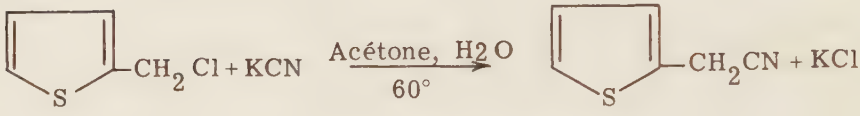
Quand la totalité de l'éther a distillé nous élevons la température à 76° par un bain d'huile. Le produit distille alors dans ces conditions sous 22 mm. de mercure.

Nous recueillons ainsi 57 g. de chlorométhyl-2 thiofène.

Rendement 60 %.

B - Préparation du Thiényl-2 Acétonitrile (7).

Schéma de la réaction :



Technique :

Dans un ballon à col rodé nous mettons :

- chlorométhyl - 2 thiofène	66,25 g. (0,5 mole)
- acétone	30 ml.

Nous ajoutons une solution de 48,5g. (0,75 mole) de KCN dans 100 ml. d'eau. Nous agitons et nous chauffons au bain-marie à 60-65° pendant 4 heures.

Avant le chauffage la solution est blanche, visqueuse. Au fur et à mesure de l'élévation de la température elle devient jaune puis brune. Il y a un dégagement d'acide cyanhydrique au cours des premières minutes.

Nous lavons à l'eau. Nous décantons la couche organique; la couche aqueuse est extraite à l'éther (2 fois 20 ml.).

La solution éthérée est jointe à la phase organique On filtre puis on laisse sur sulfate de sodium pendant 12 heures.

Distillation du nitrile :

Nous opérons avec un séparateur de fractions.

Dans un premier temps nous chassons l'éther à 22° sous vide léger.

Ensuite nous recueillons trois fractions.

1 - A une température inférieure à 80° sous 22 mm passe un liquide jaune virant rapidement au vert.

2 - A une température de 87° sous 22 mm passe un liquide orange.

3 - A 115-120° toujours sous 22 mm. distille un produit opalescent blanc jaune.

Nous obtenons 31 gr. de nitrile.

Rendement 53 %.

Caractéristiques du nitrile :

P M = 123 E = 115 - 120° sous 22 mm.

La littérature (35) indique : E = 115 - 120° sous 22 mm.

n_D^{24} trouvé = 1,5420
litt. (35) = 1,5399

C - Hydrolyse du thiényl-2 acétonitrile (8)

Schéma de la réaction :

Technique :

Elle se fait à reflux pendant 18 heures.

Dans un ballon nous mettons :

- thiényl-2 acétonitrile 30,75 g. (0,25 mole)
- KOH en pastilles 30,75 g.
- Eau 150 ml.
- Alcool 150 ml.

L'addition de l'alcool dans le liquide contenant la potasse, l'eau et le thiényl-2 acétonitrile, entraîne une opalescence suivie d'un brunissement de la solution.

Après un contact de 18 heures nous chassons l'alcool à l'évaporateur rotatif; nous acidifions par HCl concentré.

Le précipité est extrait à l'éther. Nous séchons la solution éthérée par du sulfate de sodium anhydre.

L'éther est évaporé. Le résidu obtenu est repris par un mélange tétrachlorure de carbone + hexane.

Nous chauffons à reflux jusqu'à dissolution totale. Nous décantons. Sur le liquide huileux nous faisons ainsi 3 décantations successives.

Dans la liqueur surnageante des cristaux apparaissent.

On obtient 10 g. d'acide.

Rendement 30 %.

Couleur rose.

F trouvé = 62°
F litt (35) = 76°, 63-64°.

Caractéristiques de l'acide thiényl acétique-2 :

$C_6H_6O_2S$

Il se présente sous forme de paillettes roses, solubles dans l'eau chaude, l'éther, l'alcool.

Son point de fusion est F = 62°, son poids moléculaire : P M = 142.

Remarque : Au cours de cette synthèse les différents produits obtenus se sont révélés toxiques, irritants, hépatotoxiques et perturbateurs des sensations gustatives.

III - SYNTHESE des CHLORURES d'ACIDES.

Elles se font aussi bien pour l'acide thiényl acétique-2 que pour l'acide thiényl carboxylique-2 par le chlorure de thionyle (23).

Remarque : Nous n'avons pas choisi les agents chlorurants phosphorés en raison des problèmes que pose l'élimination des résidus phosphorés.

Le rendement prévu par la littérature est de 88 % (23).

1 - Chloruration de l'acide thiényl carboxylique-2 :

Schéma de la réaction :

Technique :

Dans un ballon à col rodé surmonté d'un réfrigérant à reflux nous mettons :

- acide thiényl carboxylique-2 12,8 g. (1/10 mole)
- $SO\ Cl_2$ 8,7 g. (1/13 mole)
- Benzène 25,6 ml.

Nous portons à ébullition pendant 12 heures.

Cette opération terminée nous distillons le chlorure d'acide à l'aide d'un réfrigérant à spirales.

Nous avons 2 phases dans la distillation :

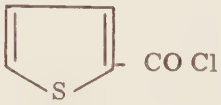
A 30° sous 200 mm. passent le benzène et $SOCl_2$

A 92° sous 23 mm. passe le chlorure d'acide.

Nous obtenons 11,5 g. de chlorure.

Rendement 90 %.

Caractéristiques du Chlorure :



P M = 146,5

E trouvé = 189
E litt (36) = 190

C'est un liquide blanc, visqueux, très lacrymogène.

2 - Chloruration de l'acide thiényl acétique-2 :

Schéma de la réaction :

Technique :

On procède comme dans le cas précédent.

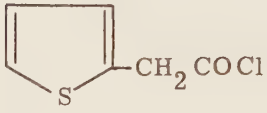
Le chlorure distille à 96° sous 12 mm.

Rendement 80 %.

Caractéristiques du chlorure d'acide :

C'est un liquide huileux, blanc.

Formule :



P M = 160,5

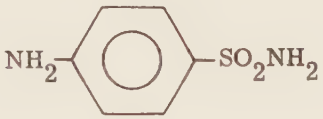
Indice n_D^{20} = 1,5492

IV - SYNTHESE DES AMIDES.

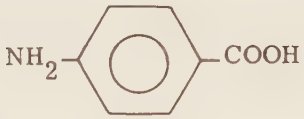
A partir des 2 chlorures d'acides que nous avons préparés nous avons réalisé les synthèses suivantes :

1) Avec l'acide thiényl carboxylique-2 nous avons condensé :

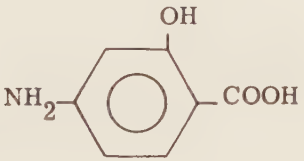
- le sulfanilamide



- l'acide para amino benzoïque



- l'acide para amino salicylique



- le glycocolle
  $NH_2 - CH_2 - COOH$

- la methionine :

$$CH_3 - S - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - COOH$$

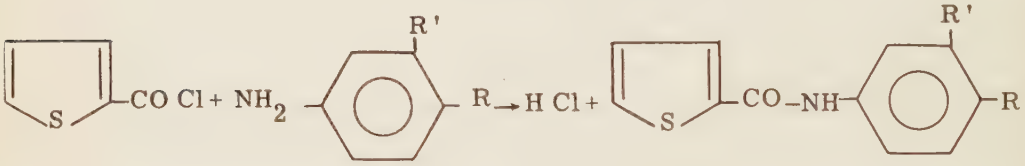
2) Avec l'acide thiényl acétique-2 nous avons fait réagir :

- le sulfanilamide
- l'acide para amino benzoïque
- l'acide para amino salicylique.

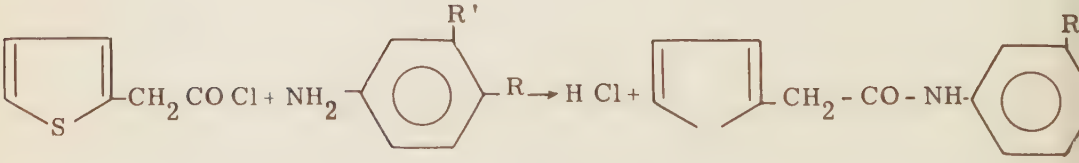
- préparation des amides :

Pour le glycocolle et la méthionine nous avons employé une méthode particulière que nous décrirons ultérieurement.

Dans tous les autres cas nous avons employé la méthode suivante :



OU



Nous avons dû pour pouvoir effectuer dans les meilleures conditions la condensation du chlorure avec la substance envisagée employer un solvant neutre pouvant dissoudre parfaitement ces 2 produits.

Après avoir essayé le benzène, l'alcool, nous avons adopté l'acétone pour laquelle nous avions les meilleurs résultats.

- Technique :

Nous dissolvons séparément dans un minimum d'acétone le chlorure d'acide d'une part et la substance à condenser d'autre part.

Nous faisons ensuite couler goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome la solution de chlorure, dans la solution envisagée.

Nous obtenons immédiatement un précipité blanc.

En chauffant la solution le rendement n'est pas amélioré.

Nous laissons en contact une nuit, nous filtrons. Le précipité est mis à l'étuve à 30° puis placé dans un dessicateur sous vide.

- Recristallisation :

Après avoir effectué de nombreux essais nous avons retenu trois solvants de recristallisation.

D M F + eau
Alcool + eau
Eau à ébullition.

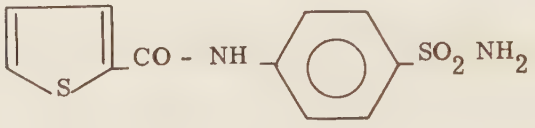
Selon le corps envisagé nous avons dû employer l'un de ces trois solvants. Nous étudierons ce problème plus en détail au cours de l'étude particulière de chaque composé.

AMIDES PREPAREES :

A - COMPOSE n° 1 -

N (sulfamido-4' Phenyl) thiényl carbonamide-2

1 - Formule



$C_{11} H_{10} O_3 N_2 S_2$ P M = 282

2 - Préparation

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions.

a) chlorure d'acide thiényl carboxylique-2 : 7,3 g. (0,05 mole)
acétone anhydre 50 ml.

b) sulfanilamide : 8,6 g. (0,05 mole)
acétone anhydre 50 ml.

Nous versons à l'aide d'une ampoule à brome la solution a) dans la solution b). L'opération dure 20 minutes environ.

Nous laissons en contact 12 heures. Nous filtrons sur verre fritté n° 3. Nous séchons à l'étuve à 30°.

Nous obtenons 12,2 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un mélange à 45 % de DMF dans l'eau.

Nous utilisons 250 ml de solvant.

Nous obtenons 7 g. d'amide recristallisée.

4 - Point de fusion

Nous le prenons en tube capillaire à bain de silice.

L'amide brunit à partir de 198°.

F instantané = 205°.

5 - Rendement en produit brut

Il est de 85 % calculé sur le chlorure d'acide.

6 - Analyses

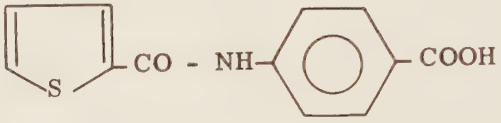
Les analyses élémentaires de C, H, O, S ont été effectuées par le service central de Microanalyse du CNRS.

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	46,80	46,63
H	3,54	3,47
O	16,88	16,76
N	9,92	9,90
S	22,69	22,63

B - COMPOSE n° 2 -

N (carboxy - 4' Phényl) thiényl carbonamide-2

1 - Formule



$C_{12}H_9O_3NS$ P M = 247

2 - Préparation

Elle est réalisée par le mélange de 2 solutions.

a) chlorure d'acide thiényl carboxylique-2	7,3 g. (0,05 mole)
acétone anhydre	50 ml.
b) acide para amino benzoïque	6,75 g. (0,05 mole)
acétone anhydre	35 ml.

Nous versons à l'aide d'une ampoule à brome la solution a) dans la solution b). Nous obtenons un abondant précipité blanc.

Nous laissons en contact 12 heures environ. Nous filtrons sur verre fritté n° 3. Nous séchons à l'étuve à 30°.

Nous obtenons 9,5 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un mélange à 50 % de D.M.F. dans l'eau.

Nous utilisons 200 ml. de solvant

Nous obtenons 5 g. de produit.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du bloc Maquenne électrique en déterminant le point de fusion instantané :

Nous trouvons F = 270°.

5 - Rendement en produit brut

Il est de 71,5 % calculé sur le chlorure d'acide.

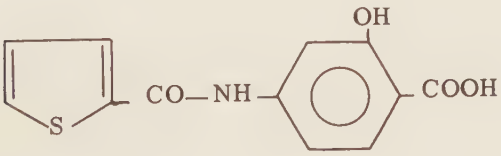
6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	DOSE
C	58,30	57,80
H	3,64	3,63
O	19,43	18,92
N	5,66	5,97
S	12,95	12,73

C - COMPOSE n° 3 -

N (Hydroxy-3' carboxy-4') Thiényl carbonamide-2

1 - Formule



$C_{12}H_9O_4NS$ P M = 263

2 - Préparation

Elle est réalisée par le mélange de 2 solutions.

a) chlorure d'acide thiényl carboxylique-2 7,3 g. (0,05 mole)
acétone anhydre 50 ml.

b) acide para amino salicylique 7,65 g. (0,05 mole)
acétone anhydre 50 ml.

Nous versons à l'aide d'une ampoule à brome la solution a) dans la solution b) .

Nous obtenons un abondant précipité légèrement gris.

Nous laissons en contact 12 heures environ.

Nous filtrons sur verre fritté n° 3. Nous séchons à l'étuve à 30°.

Nous obtenons 10,3 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Contrairement au cas précédent un mélange DMF + eau donne de mauvais résultats.

Après plusieurs essais nous adoptons le mélange :

Alcool à 95° ..... 75 parties

Eau ..... 25 parties.

Nous utilisons 230 ml de solvant.

Nous obtenons 5 g. de précipité.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du bloc Maquenne électrique.

A partir de 200° le composé prend une teinte noirâtre.

F = 270°.

5 - Rendement en produit brut

Il est de 80 % calculé sur le chlorure d'acide.

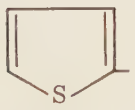
6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	54,75	51,32
H	3,42	3,43
O	24,33	22,53
N	5,32	5,32
S	12,17	11,41

D - COMPOSE n° 4 -

N (carboxy méthyl) thiényl carbonamide-2

1 - Formule



$CO-NH-CH_2-COOH$

$C_7H_7O_3NS$ P M = 185

2 - Préparation

La méthode utilisée dans les cas précédents ne convient pas pour le glycocolle, celui-ci étant instable dans l'acétone.

Nous avons donc essayé successivement trois méthodes :

a) Nous avons utilisé l'acétone comme solvant, mais nous avons opéré en suspension, à chaud, en chauffant à reflux.

Après deux heures de contact, il n'y a pas eu de condensation.

b) Nous avons opéré dans l'acide acétique absolu. Un dosage acidimétrique par la soude en présence de bleu de bromothymol et un dosage d'azote ont permis de mettre en évidence que le composé formé ne répondait pas à la formule supposée.

c) Condensation selon ZAGOREVSKII.

Dans un Erlen nous mettons :

Glycocolle	7,5 g. (0,1 mole)
Bicarbonate de sodium	5,7 g.
Eau glacée	50 ml.

Nous agitons.

Nous ajoutons 60 ml d'eau glacée contenant 8 ml. de soude à 50 %. Nous refroidissons en plaçant dans un bain de glace.

Dans une ampoule à brome nous dissolvons 11 g. de chlorure d'acide thiényl carboxylique dans 100 ml de dichloro-1 - 2 éthane. Nous versons goutte à goutte cette solution dans celle de glycocolle.

L'addition terminée nous agitons encore pendant 30 minutes.

Nous ajoutons alors 50 ml. d'acide chlorhydrique au 1/2, glacé.

Nous filtrons le précipité, nous le lavons successivement à l'eau glacée, à l'alcool et enfin à l'éther.

Nous séchons dans un dessicateur sous vide avec $P_2 O_5$. Nous obtenons 4,5 g. d'amide.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un minimum d'eau distillée à ébullition.

Nous obtenons 3,40 g. de précipité.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du tube capillaire.

1) sur le précipité non recristallisé F = 160°
2) sur le précipité après recristallisation F = 168°

5 - Rendement en produit brut

Il est de 25 % calculé sur le chlorure d'acide.

6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	45,40	45,21
H	3,78	3,95
O	25,96	25,61
N	7,57	7,32
S	17,30	17,10

Remarque : Le rendement obtenu pour cette dernière synthèse étant faible, nous avons pensé l'améliorer en préparant un glycocollate de sodium que l'on solubilise par de l'acétone.

On ajoute alors lentement à cette solution le chlorure d'acide

On traite par H Cl et on décante à chaud l'huile formée. Par refroidissement la phase aqueuse laisse apparaître un précipité blanc.

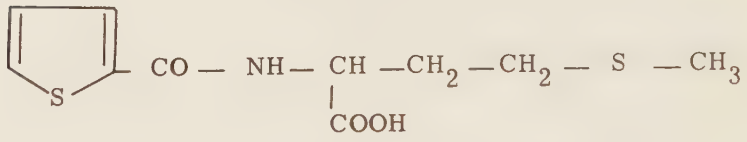
Par cette méthode nous obtenons un rendement de 4 %, donc bien inférieur au précédent.

De plus, l'analyse élémentaire indique un déficit en azote.

E - COMPOSE n° 5 -

N (Carboxy-1' méthyl thio-3' propyl) thiényl carbonamide-2

1 - Formule



$C_{10} H_{13} O_3 N S_2$ P M = 259

2 - Préparation

Nous avons comme dans le cas précédent, utilisé la condensation selon ZAGOREVSKII

Dans un Erlen nous mettons :

- méthionine 14,9 g. (0,1 mole)
- bicarbonate de sodium 5,7 g.
- eau glacée

Nous agitons.

Nous ajoutons 60 ml d'eau glacée contenant 8 ml de soude à 50 %. Nous refroidissons en plaçant dans un bain de glace.

Dans une ampoule à Brome nous dissolvons 11 g. de chlorure d'acide thiényl carboxylique-2 dans 100 ml. de dichloro 1-2 éthane. Nous versons goutte à goutte cette solution dans celle de méthionine. L'addition terminée, nous agitons encore pendant 30 minutes.

Nous ajoutons alors 50 ml. d'acide chlorhydrique glacé, au 1/2.

Nous filtrons le précipité, nous le lavons successivement à l'eau glacée, à l'alcool et enfin à l'éther.

Nous séchons dans un dessicateur sous vide avec $P_2 O_5$.

Nous obtenons 6,2 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un minimum d'eau distillée à ébullition.

Nous obtenons 4 g. d'amide.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du bloc Maquenne électrique.

F = 110°.

5 - Rendement en produit brut

Il est de 25 % calculé sur le chlorure d'acide.

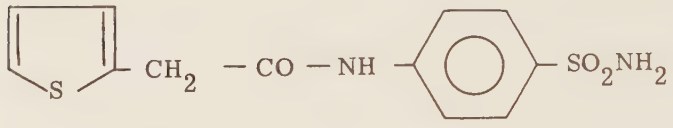
6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	46,33	46,37
H	5,02	5,31
O	18,53	18,27
N	5,40	5,15
S	24,71	24,50

F - COMPOSE n° 6 -

N (sulfamido-4' Phényl) Thiényl acétamide-2

1 - Formule



$C_{12} H_{12} O_3 N_2 S_2$ P M = 296

2 - Préparation

Elle est réalisée par le mélange de 2 solutions

a) Chlorure d'acide thiényl acétique	8 g. (0,05 mole)
acétone anhydre	50 ml.
b) Sulfanilamide	7,65 g. (0,05 mole)
acétone anhydre	50 ml.

Nous versons à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b).

Nous obtenons un précipité légèrement orangé. Nous laissons en contact 12 heures environ. Nous filtrons sur verre fritté n° 3. Nous séchons à l'étuve à 30°.

Nous obtenons 11 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un mélange :

Alcool à 95°	75 parties
Eau distillée	25 parties.

Nous utilisons 125 ml. de solvant.

Nous obtenons 8,8 g. d'amide.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du bloc Maquenne électrique.

- sur le précipité avant recristallisation F = 200°
- sur le précipité après recristallisation F = 198°

5 - Rendement en produit brut

Il est de 75 % calculé sur le chlorure d'acide.

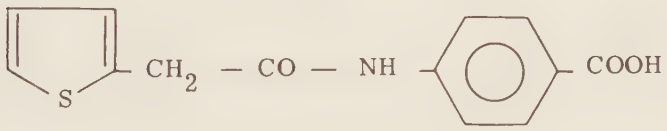
6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	48,64	48,77
H	4,05	4,33
O	16,22	16,11
N	9,46	9,27
S	21,62	21,46

G - COMPOSE n° 7 -

N (Carboxy-4' Phényl) Thiényl Acétamide-2

1 - Formule



$C_{13} H_{11} O_3 N S$ P M = 261

2 - Préparation

Elle est réalisée par le mélange de 2 solutions:

a) Chlorure d'acide thiényl acétique-2	4 g. (0,025 mole)
Acétone anhydre	50 ml.
b) Acide para amino benzoïque	3,42 g. (0,025 mole)
Acétone anhydre	35 ml.

Nous versons à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b). Nous obtenons un précipité. Nous laissons en contact 12 heures.

Nous filtrons sur verre fritté n° 3. Nous séchons à l'étuve à 30°.

Nous obtenons 6,1 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un mélange :

Alcool à 95°	75 parties
Eau distillée	25 parties.

Nous utilisons 150 ml. de solvant.

Nous obtenons 5 g. de précipité.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du bloc Maquenne électrique.

F = 255 .

5 - Rendement en produit brut

Il est de 75 % calculé sur le chlorure d'acide.

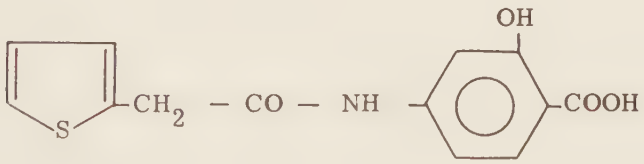
6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	59,77	59,64
H	4,21	4,35
O	18,39	18,34
N	5,36	5,15
S	12,26	12,18

H - COMPOSE n° 8 -

N (hydroxy-3' carboxy-4' phényl) thiényl acétamide-2

1 - Formule



$C_{13} H_{11} O_4 N S$ P M = 277

2 - Préparation

Elle est réalisée par le mélange de 2 solutions :

a) Chlorure d'acide thiényl acétique 4 g. (0,025 mole)
acétone anhydre 50 ml.

b) Acide para amino salicylique 3,8 g. (0,025 mole)
acétone anhydre 25 ml.

Nous versons à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b).

Nous obtenons un précipité gris.

Nous laissons en contact 12 heures.

Nous filtrons sur verre fritté n° 3. Nous séchons à l'étuve à 30°.

Nous obtenons 3,5 g. de précipité.

3 - Recristallisation

Nous la réalisons dans un mélange :

Alcool à 95°	75 parties
Eau distillée	25 parties.

Nous utilisons 300 ml de solvant.

Nous obtenons 1,5 g. d'amide.

4 - Point de fusion

Nous le recherchons à l'aide du Bloc Maquenne électrique.

A 250° il y a décomposition.

5 - Rendement en produit brut

Il est de 50 % sur le chlorure d'acide.

6 - Analyses

ELEMENTS	CALCULE	TROUVE
C	56,32	44,87
H	3,77	4,50
O	23,10	23,63
N	5,05	6,99
S	11,55	NEANT

Remarque :

Déjà dans la condensation de l'acide thiényl carboxylique-2 avec l'acide para amino salicylique le résultat de l'analyse n'était pas satisfaisant.

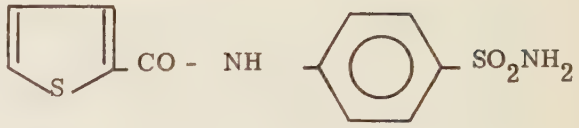
Dans le cas présent, le résultat est encore plus frappant, le corps obtenu ne répondant pas à la formule de l'amine espérée.

TABLEAU RECAPITULATIF

des AMIDES PREPAREES

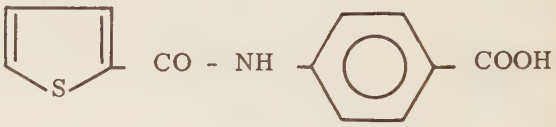
- 1 -

N (sulfamido-4' phenyl) thiényl carbonamide-2



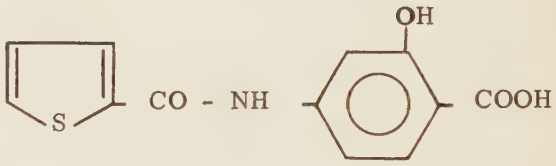
- 2 -

N (carboxy-4' phényl) thiényl carbonamide-2



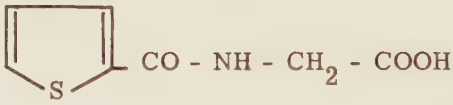
- 3 -

N (hydroxy-3' carboxy-4') thiényl carbonamide-2.



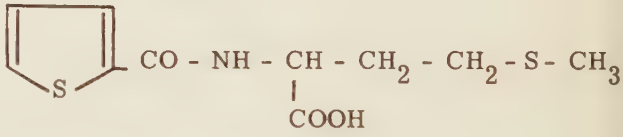
- 4 -

N (carboxy méthyl) thiényl carbonamide-2.



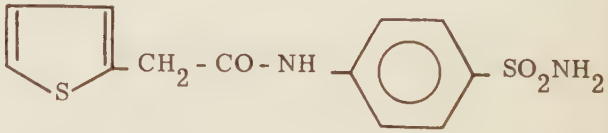
- 5 -

N (carboxy-1' méthyl thio 3' propyl) thiényl carbonamide-2.



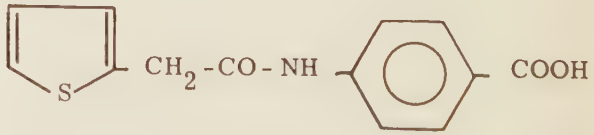
- 6 -

N (sulfamido-4' phényl) thiényl acétamide-2



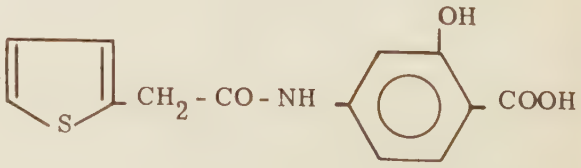
- 7 -

N (carboxy-4' phényl) thiényl acétamide-2



- 8 -

N (hydroxy-3' Carboxy-4' phényl) thiényl acétamide-2



V - METHODES ANALYTIQUES .

Nous rappelons brièvement les méthodes classiques que nous avons utilisées.

a) Dosage du Carbone, de l'Oxygène, du Soufre et de l'Hydrogène.

Ces déterminations ont été faites par le Service Central de micro-analyse du Centre National de Recherche Scientifique.

b) Dosage de l'Azote.

Nous l'avons réalisé au laboratoire par la méthode de KJELDAHL (43).

Dans un matras nous introduisons :

- une prise d'essai de la substance à doser voisine de 100 mg.
- une pincée de catalyseur de minéralisation.
- 10 ml. environ d'acide sulfurique concentré.

Le matras est chauffé dans un appareil à minéralisation pendant plusieurs heures jusqu'à décoloration complète du liquide.

Après refroidissement, on transvase le liquide à doser dans un appareil à entrainement type PARNAS-WAGNER.

Il est neutralisé par de la soude en présence de phénol phtaléine. L'ammoniaque ainsi libéré est entraîné par de la vapeur d'eau et recueilli dans une solution d'acide borique à 40 g. par litre dans laquelle est ajouté 1 % d'Indicateur Duplex.

Le dosage de l'Ammoniaque est fait par une solution d'acide sulfurique à 0,10 N.

L'Ammoniaque fait virer l'indicateur du rouge au vert et l'acide sulfurique le fait virer au gris vert.

La quantité d'acide versée est proportionnelle à la quantité d'ammoniaque recueillie.

1 ml. d'acide sulfurique 0,1 N correspond à 1,4mg. d'Azote.

VI - SPECTRES INFRA - ROUGES.

Les spectres infra-rouges que nous présentons ont été réalisés sur un appareil Beckman I.R.8, linéaire en nombres d'onde, en utilisant la technique de pastillage au bromure de potassium.

Pour l'interprétation de ces spectres, nous avons utilisé comme source de documentation les livres de L.J. BELLAMY (5) et de KOJI NAKANISHI (44). Nous avons essayé de retrouver les principales bandes correspondant aux divers groupes caractéristiques de nos molécules :

- noyau thiofène
- fonction amide secondaire

et sur certains dérivés ;

- fonction acide carboxylique
- fonction sulfonamide
- noyau aromatique.

A - Noyau thiofène :

Un pic situé entre 3 100 et 3 120 cm^{-1} apparaît sur la plupart des spectres ; il peut être attribué aux vibrations ν (CH) du noyau thiofène.

Entre 1510 et 1520 cm^{-1} revient de manière à peu près constante un pic qui correspond aux vibrations ν (C = C) du noyau thiofène.

Toutefois, ce pic ne peut pas toujours être distingué de la bande " Amide II " qui se trouve également dans cette région.

Enfin, le pic aigu situé entre 730 et 740 cm^{-1} semble être l'absorption la plus caractéristique du noyau thiofène.

B - Fonction amide :

Une fonction amide secondaire se traduit généralement par la présence de 3 bandes particulières :

- la bande " Amide I ", de forte intensité, caractérise la vibration du carbonyle et se trouve, en phase solide, entre 1630 et 1680 cm^{-1}.

- la bande " Amide II ", également intense, se situe entre 1515 et 1570 cm^{-1} ; elle correspond principalement aux vibrations de déformation δ (NH) du groupement -C(=O) - NH -, tandis que la bande " Amide III ", relativement moins intense, située aux alentours de 1300 cm^{-1} correspond surtout aux vibrations de valence ν (C - N).

Sur les spectres de nos produits, on peut reconnaître aisément la bande " Amide I " au voisinage de 1650 cm^{-1} : toutefois, lorsque la double liaison du carbonyle est conjuguée avec le noyau thiofène, cette bande se trouve déplacée vers des fréquences plus basses (1650 à 1630 cm^{-1}).

La bande " Amide II " se trouve dans nos spectres entre 1520 et 1540 cm^{-1} ; elle peut interférer avec la vibration ν (C = C) du thiofène qui se traduit alors sous forme d'un épaulement.

Quant à la bande " Amide III ", elle semble se manifester de manière quasi constante entre 1290 et 1300 cm^{-1}.

Enfin, on peut noter sur la plupart des spectres la présence d'un pic bien détaché entre 3300 et 3400 cm^{-1} : ce pic peut être attribué avec certitude à la vibration de valence ν (N - H) du groupement amide.

C - Fonction acide carboxylique :

Cette fonction est présente dans les composés 2, 3, 4, 5, 7, 8, ...

Elle se traduit par la présence d'un groupe de petites bandes caractéristiques entre 3000 et 2500 cm^{-1}.

Ces bandes correspondent aux vibrations ν (OH) et à leurs combinaisons avec d'autres vibrations.

La bande ν (C = O) du carboxyle n'est pas évidente sur tous les spectres ; en effet, elle est souvent masquée par la bande " Amide I ". Toutefois, dans les dérivés obtenus avec les acides aminés (spectres n° 4 et 5) cette bande se détache nettement vers 1720 - 1735 cm^{-1}.

D - Fonction sulfonamide

Cette fonction présente dans les composés 1 et 6, se manifeste de manière très nette par la présence d'un pic aigu, de forte intensité, vers 1150 cm-1 . Ce pic correspond à la vibration ν_s (SO_2) .

E - Noyau aromatique.

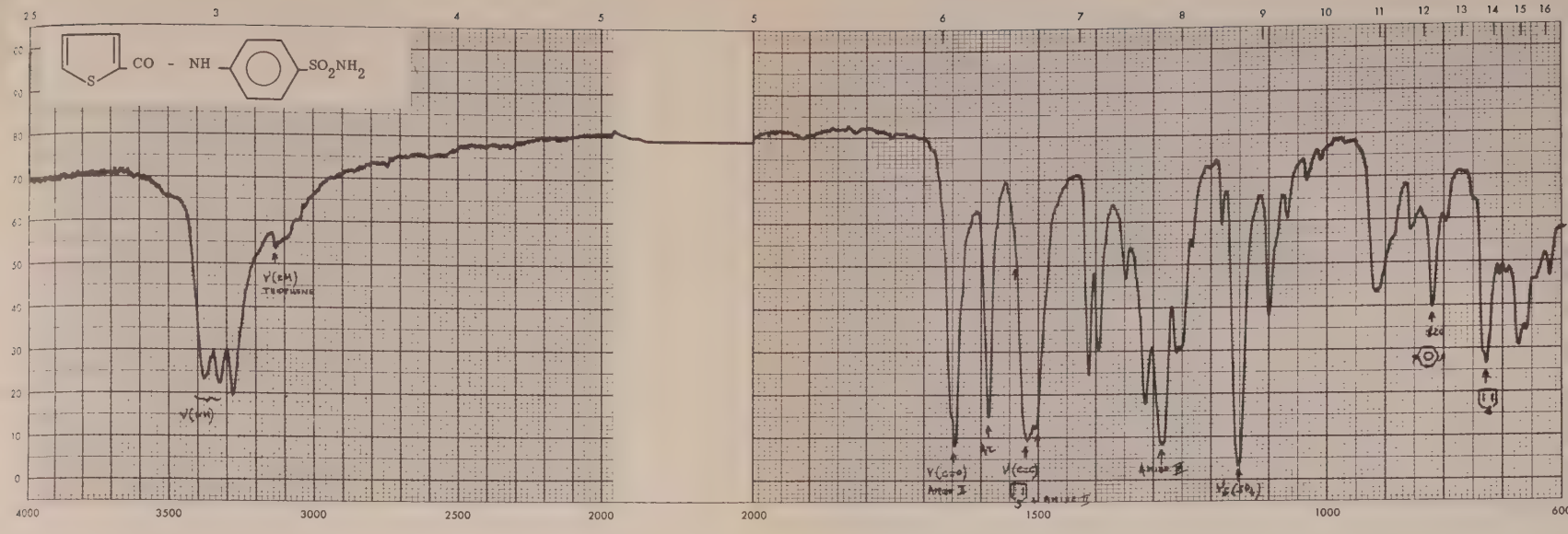
La plupart de nos dérivés comportent un noyau aromatique plus ou moins substitué (spectres n° 1, 2, 3, 6, 7, 8).

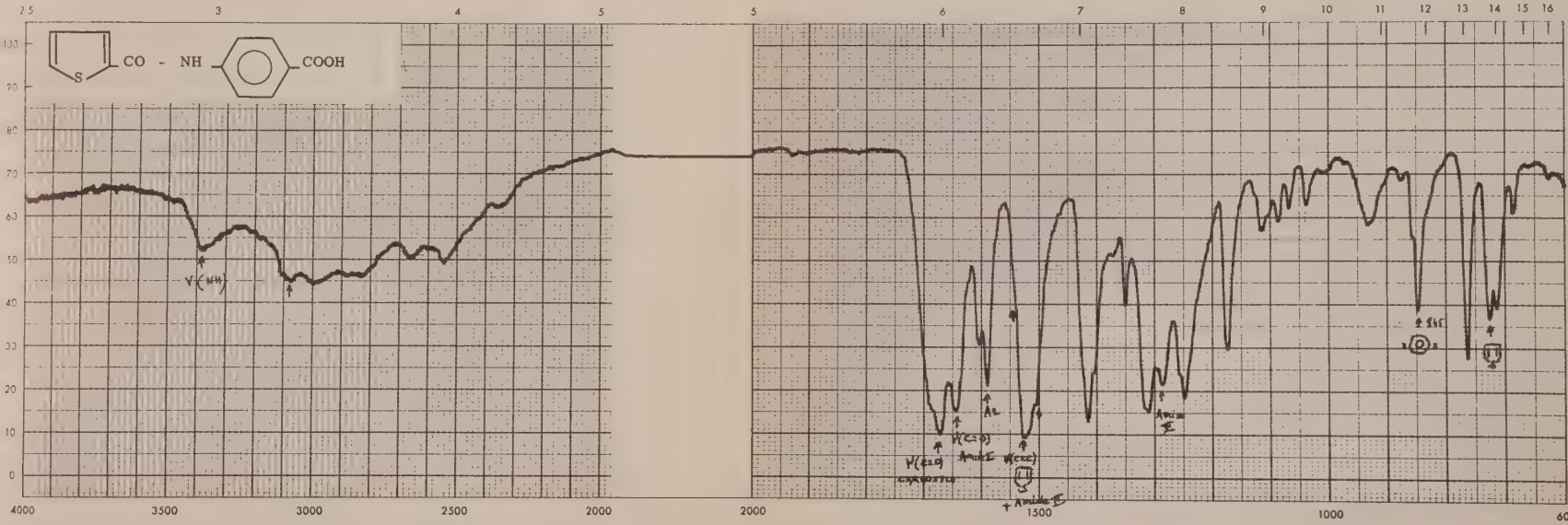
Un certain nombre de pics traduisent la présence de ce noyau ; en particulier le pic situé à 1580 - 1590 cm^{-1} est présent sur tous ces spectres.

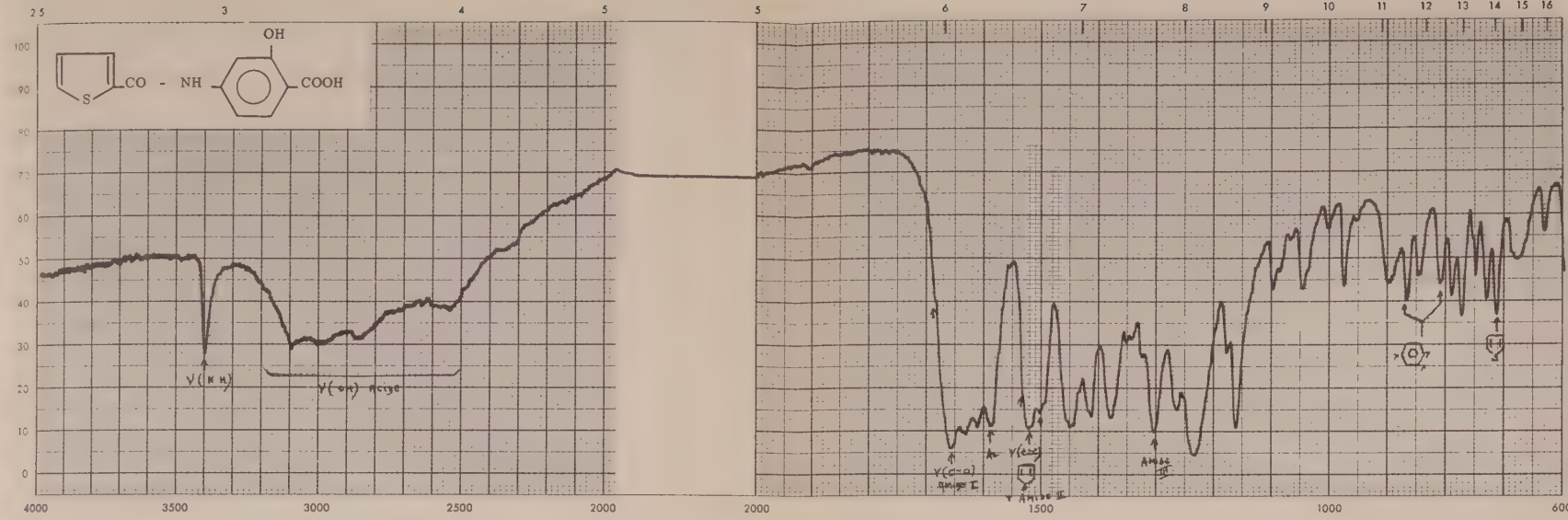
Enfin la région des basses fréquences nous renseigne sur les substitutions.

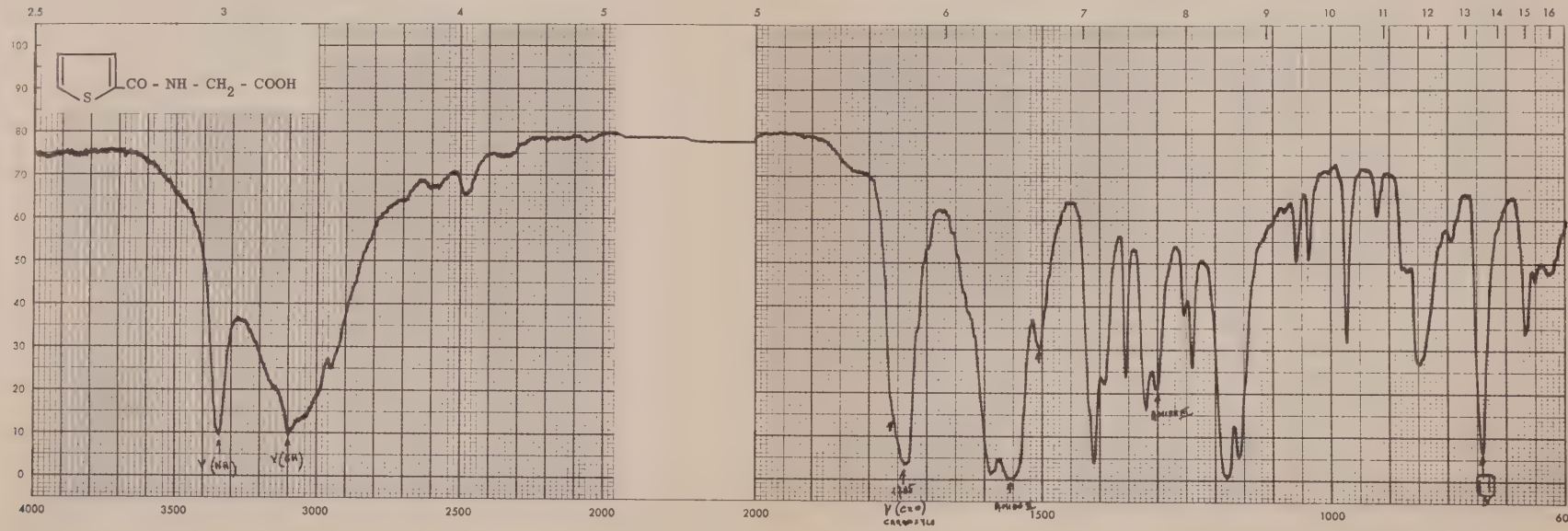
Sur les spectres n° 1, 2, 6, 7, on retrouve un pic important situé entre 820 et 845 cm^{-1} qui caractérise une substitution 1 - 4.

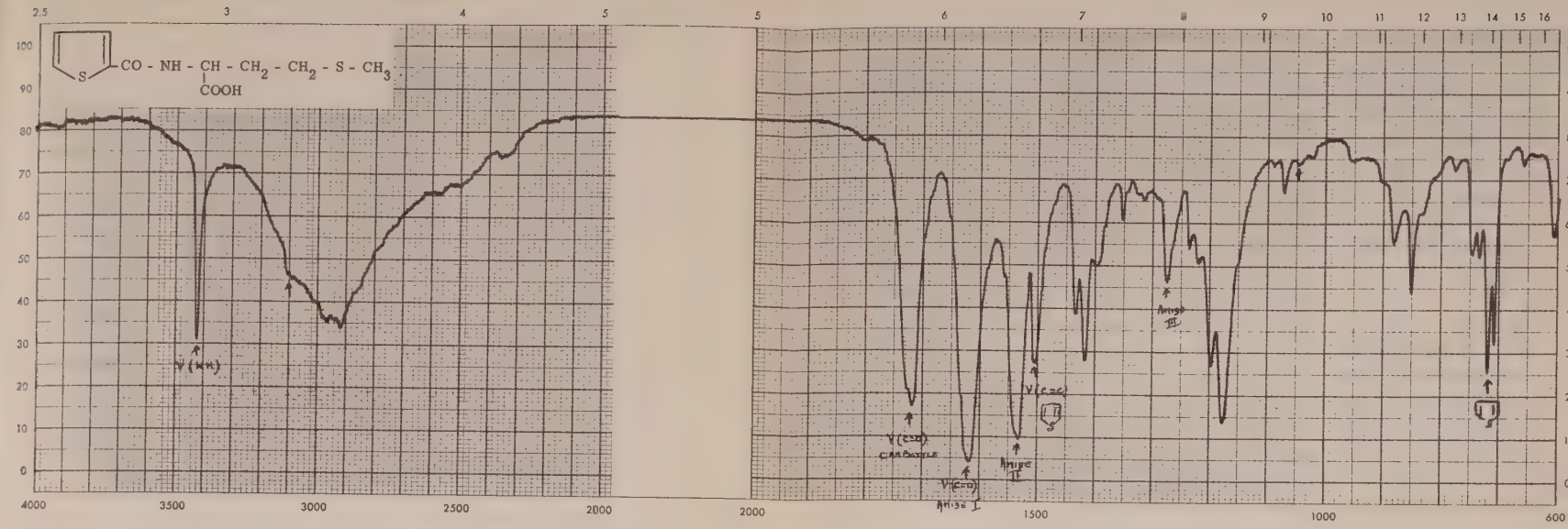
Sur les spectres n° 3 et 8, le pic situé à 875 cm^{-1} correspond à une substitution 1 - 2 - 4.

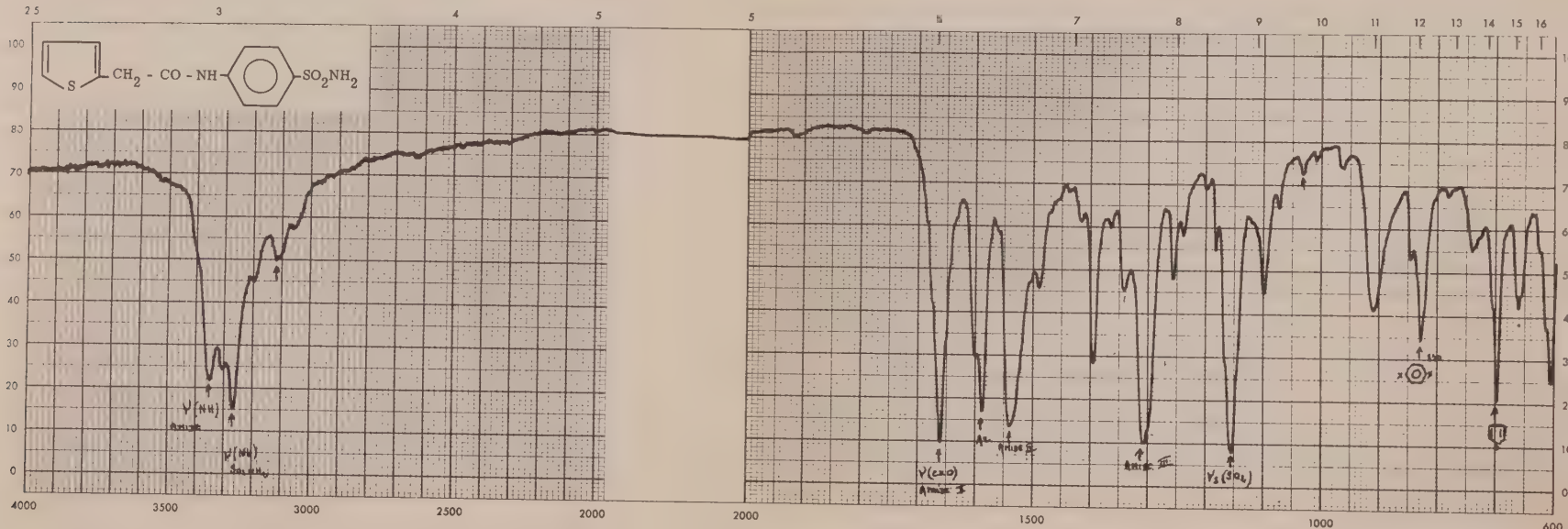

CO - NH
SO2NH2
ν(NH)
ν(NH) THIOPHENE
ν(C=O) Amide I
Amide II
Amide III
ν(SO2)

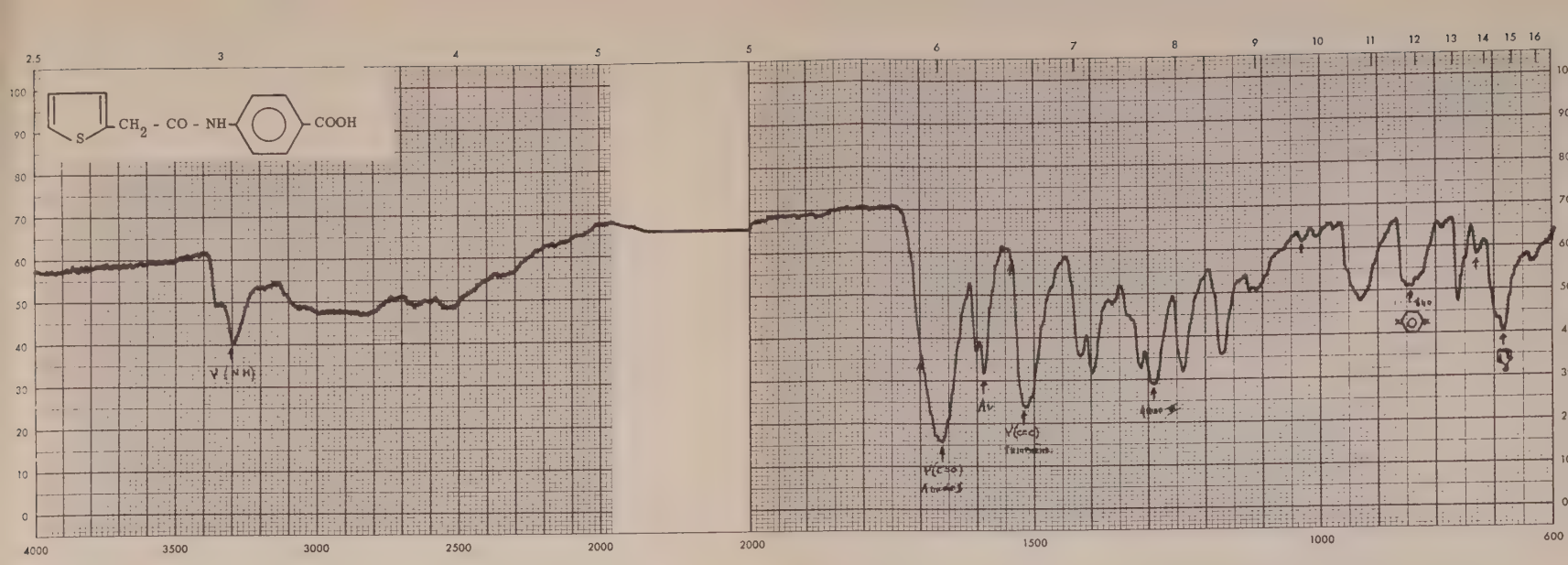

CO - NH
COOH
ν(NH)
ν(C=O) CARBOXYLIC
ν(C=O) Amide I
Amide II
Amide III

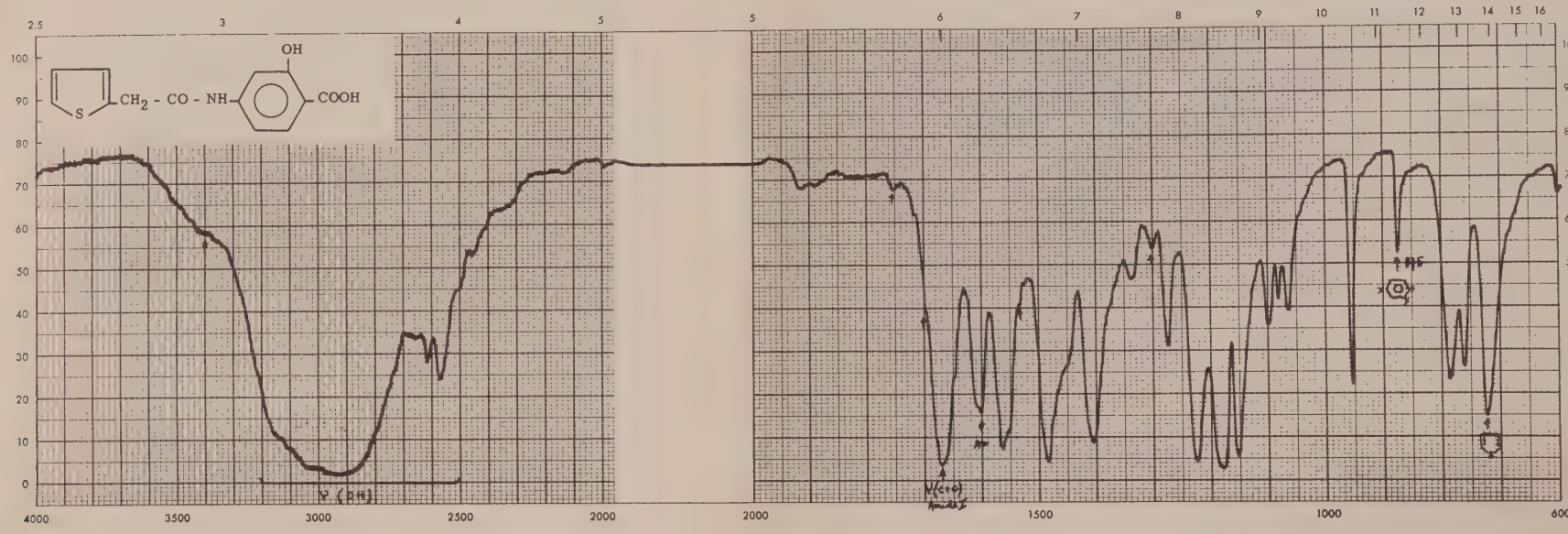

OH
CO - NH
COOH
S
ν(NH)
ν(OH) acids
ν(C=O) Amide I
Amide II
Amide III
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000


CO - NH - CH2 - COOH
S
ν(NH)
ν(OH)
ν(C=O)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000


CO - NH - CH - CH2 - CH2 - S - CH3
COOH
ν (NH)
ν (C=O) CARBOXYLE
ν (C=O) AMIDE I
AMIDE II
ν (C=C)
AMIDE III
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
600


CH2 - CO - NH
SO2NH2
ν (NH) AMIDE
ν (NH) SO2NH2
ν (C=O) AMIDE I
AMIDE II
AMIDE III
νs (SO2)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
600


CH2 - CO - NH
COOH
ν (NH)
ν (C=O)
ν (C=O)


OH
CH2 - CO - NH
COOH
ν (OH)
ν (C=O)

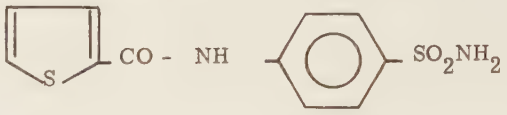
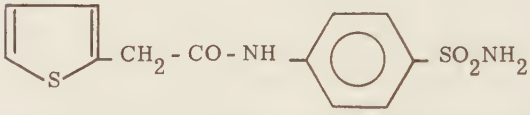
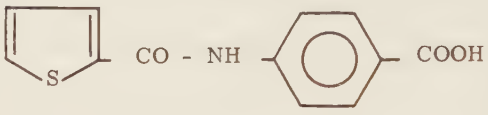
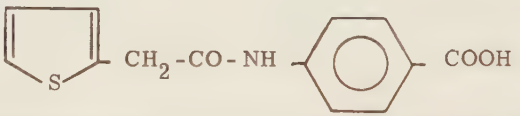
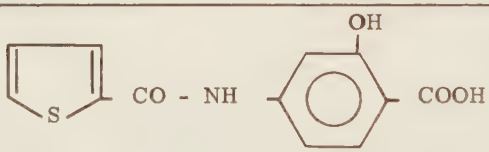
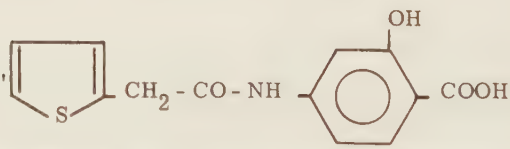
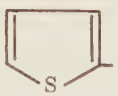
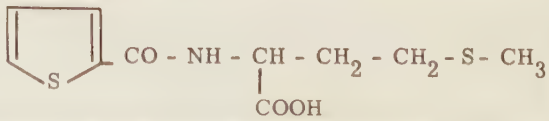
S P E C T R E S U. V.

Nous indiquons dans le tableau ci-contre la position des maxima d'absorption des composés étudiés. Les spectres ont été relevés à l'aide d'un spectrophotomètre enregistreur Beckman D.U.

Nous pouvons faire sur ces spectres deux remarques :

1 - Les amides ne comportant pas de cycle benzénique ne présentent qu'un seul maxima entre 210 et 300 millimus. Ce maximum est identique pour les composés (4) et (5).

2 - Les amides comportant un cycle benzénique présentent deux maxima, dans la région définie ci-dessus. Les composés de la série thiényl carboxylique présentent un déplacement des bandes vers les longueurs d'ondes supérieures par rapport aux composés de la série thiénylacétique dont la conjuguaison est interrompue par la présence d'un méthylène. Cet effet bathochrome est expliqué par l'énergie de résonance résultant de la conjuguaison.

- 1 - N (sulfamido-4' phenyl) thiényl carbonamide-2		246	295
- 6 - N (sulfamido-4' phényl) thiényl acétamide-2		202	260
- 2 - N (carboxy-4' phényl) thiényl carbonamide-2		248	295
- 7 - N (carboxy-4' phényl) thiényl acétamide-2		202	270
- 3 - N (hydroxy-3' carboxy-4') thiényl carbonamide 2.		247	295
- 8 - N (hydroxy-3' Carboxy-4' phényl) thiényl acétamide-2		238	278
- 4 - N (carboxy méthyl) thiényl carbonamide-2.		250	
- 5 - N (carboxy-1' méthyl thio 3' propyl) thiényl carbonamide-2.		250	

DEUXIEME PARTIE

B - ETUDE BIOLOGIQUE

I - ETUDE BACTERIOLOGIQUE

L'une des idées directrices de notre travail se basait sur le fait que les acides Thiényl acétique et Thiényl carboxylique étaient capables de conférer une activité pharmacologique à une molécule inactive par elle-même.

L'exemple des Céphalosporines, le fait que plusieurs de nos molécules avaient été édifiées à partir de substances bactériostatiques : sulfanilamide, acide para aminosalicylique, devait nous amener à rechercher une activité antibactérienne éventuelle.

Monsieur le Professeur CLUZEL, qui nous avait fait de telles suggestions au début de notre travail, a bien voulu faire vérifier à son laboratoire les hypothèses concernant l'activité antibactérienne. Nous rapportons ci-après les techniques et les résultats obtenus.

Mise en solution des produits :

La plupart de nos molécules sont malheureusement insolubles dans l'eau ; celles qui possèdent une fonction acide salifiable ne nous ont pas fourni de sels alcalins suffisamment hydrosolubles pour nos tests.

Seuls les produits 4 et 5 ont pu être dissous aux concentrations nécessaires, c'est-à-dire 400 mg dans 20 ml. de liquide. Tous les autres produits ont été solubilisés dans le D.M.F.

Principe des tests pratiqués :

L'activité antibactérienne a été recherchée par la technique des dilutions sériées en milieu solide vis-à-vis de souches bactériennes dont la liste est indiquée ci-dessous. On obtient ainsi, vis-à-vis d'une souche bactérienne donnée, la concentration minima inhibitrice.

Technique :

Préparation de la gamme du composé testé :

A partir de la solution-mère, on prépare une gamme en eau distillée stérile pour obtenir des solutions à 20 000 mcg/ml., 18 000 mcg/ml., 16 000 mcg/ml., 14 000 mcg/ml., 12 000 mcg/ml. et 10 000 mcg/ml.

On prépare ensuite 12 boîtes de Pétri de 100 mm. de diamètre chacune. Dans les deux premières boîtes de Pétri on mélange 1 ml. de la solution à 20 000 mcg/ml. et 19 ml. de gélose nutritive (Pharmacopée française, pages 1618-1619, 1965). Celle-ci est obtenue en ajoutant une quantité convenable de gélose au bouillon peptoné, salé, glucosé.

Les deux boîtes suivantes sont préparées de manière analogue avec 1 ml. de la solution à 18 000 mcg/ml. On dispose ainsi de deux boîtes de Pétri titrant 1 000 mcg/ml., deux autres boîtes titrant 900 mcg/ml., etc...

Les titres de la gamme sont donc les suivants :

1 000 mcg/ml.	-	900 mcg/ml.	-	800 mcg/ml.
700 mcg/ml.	-	600 mcg/ml.	-	500 mcg/ml.

On procède de façon similaire pour les témoins avec 1 ml. d'alcool et 19 ml. de gélose nutritive.

Essais bactériostatiques :

La veille du jour de l'essai on repique en milieu nutritif les souches suivantes :

CONCENTRATION MINIMA INHIBITRICE en mcg/ml.

après 24 heures à 37°

METHODE : Technique des dilutions sériées en milieu solide.

	PRODUIT N° 4	PRODUIT N° 5
Staphylococcus Oxford	> 1.000	> 1.000
Streptococcus D	> 1.000	> 1.000
Klebsiella Pneumoniae		
Escherichia Coli	> 1.000	> 1.000
Eberthella Typhosa		
Proteus Vulgaris		
Pseudomonas Aeruginosa		
Bacillus Subtilis	> 1.000	> 1.000

1 - Staphylococcus Oxford
2 - Streptococcus Faecalis
3 - Klebsiella Pneumoniae
4 - Escherichia Coli
5 - Eberthella Typhosa
6 - Proteus Vulgaris
7 - Pseudomonas Aeruginosa
8 - Bacillus Subtilis.

Le jour de l'essai on dilue chaque culture microbienne de manière à avoir une concentration de 10^6 bactéries/ml.

Ensuite, pour les 12 boîtes, plus les 2 boîtes témoins, on fait une strie à l'öse de 5 cm. de longueur pour chaque souche et par groupe de 2 boîtes de Pétri correspondant à une dilution donnée. Ainsi, pour chaque échantillon, on fait une strie avec la souche de staphylocoque sur l'une des boîtes à 1 000 mcg/ml., une strie sur l'une des boîtes à 900 mcg/ml., etc...

Les deux boîtes de chaque dilution reçoivent donc toutes les deux quatre stries, chacune des huit stries correspondant à l'un des germes-tests cités ci-dessus.

On place ensuite les boîtes à l'étuve à 37°. On note au bout de 24 heures la concentration minima inhibitrice pour chaque germe.

Résultats :

Nous pouvons les résumer ainsi :

- Les composés 4 et 5 n'ont pas manifesté d'activité à la dose de 1 000 mcg/ml. ; nous les considérons donc comme dépourvus d'activité antibactérienne, ou du moins sans intérêt pratique.
- Quant aux autres composés 1, 2, 3, 6, 7, 8 dissous dans le D.M.F., nous avons dû renoncer à l'interprétation des résultats, le solvant empêchant lui-même la culture des germes-tests, d'une manière d'ailleurs irrégulière.

Ainsi, nos essais bactériologiques se sont soldés par un échec.

II - ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur BASTIDE, deux tests pharmacodynamiques ont pû être pratiqués sur les deux composés thioféniques sulfamidés 1 et 6. Il s'agit de l'activité analgésique, prévisible en raison de l'existence d'une fonction amide dans ces produits et de l'activité cholérétique, qui, bien que sans liens classiques avec le cycle du thiofène, se rencontre néanmoins dans certains produits soufrés, tels que les thiomorpholides (★) . Ces recherches présentaient aussi, à nos yeux, un autre intérêt : celui d'établir une relation entre la configuration électronique et la pharmacodynamie. La molécule 1 représente en effet, un système entièrement conjugué, surtout si l'on admet, avec certains auteurs, que l'effet de conjugaison s'exerce malgré la fonction sulfamide. La molécule 6 représente au contraire un système où la conjugaison est interrompue par la présence d'un groupement - CH_2 - au milieu de la molécule.

Il a été possible, enfin, d'apprécier la toxicité de ces produits en déterminant approximativement leur dose léthale 50.

Approximation de la toxicité.

Les déterminations ont été effectuées chez la souris, par voie intrapéritonéale. Les produits à tester ont été dissous dans le solvant :

Labrafil	1 partie
Eau distillée	2 parties.

à la concentration de 10 mg/ml.

★Morpholide thione/méthoxy-3/hydroxy-4 benzène.
N.D. Bildux.

Nous n'avons noté aucune mort avec chacun des deux produits à la dose de 500 mg/kg. Il ne nous a pas été possible de poursuivre l'expérience avec des doses plus fortes, faute de matière première.

Les deux dérivés thioféniques sulfamidés semblent donc peu toxiques.

Activité analgésique.

Deux méthodes ont été utilisées pour cette détermination : le Test de Koster et celui de Woolfe et Mac Donald, tests classiques d'activité analgésique périphérique.

A - Test de Koster (37, 45, 76).

Il consiste à déterminer le nombre de crises convulsives provoquées par injection d'acide acétique chez la souris. La fréquence de ces crises se trouve diminuée par administration préalable d'analgésique.

Deux lots de 10 souris blanches pesant environ 20g. ont été utilisés. Les animaux ont reçu par sonde œsophagienne 100 mg/kg. de produit à tester, en suspension dans une solution de gomme adragante. La même solution, sans principes actifs, a été administrée aux animaux témoins.

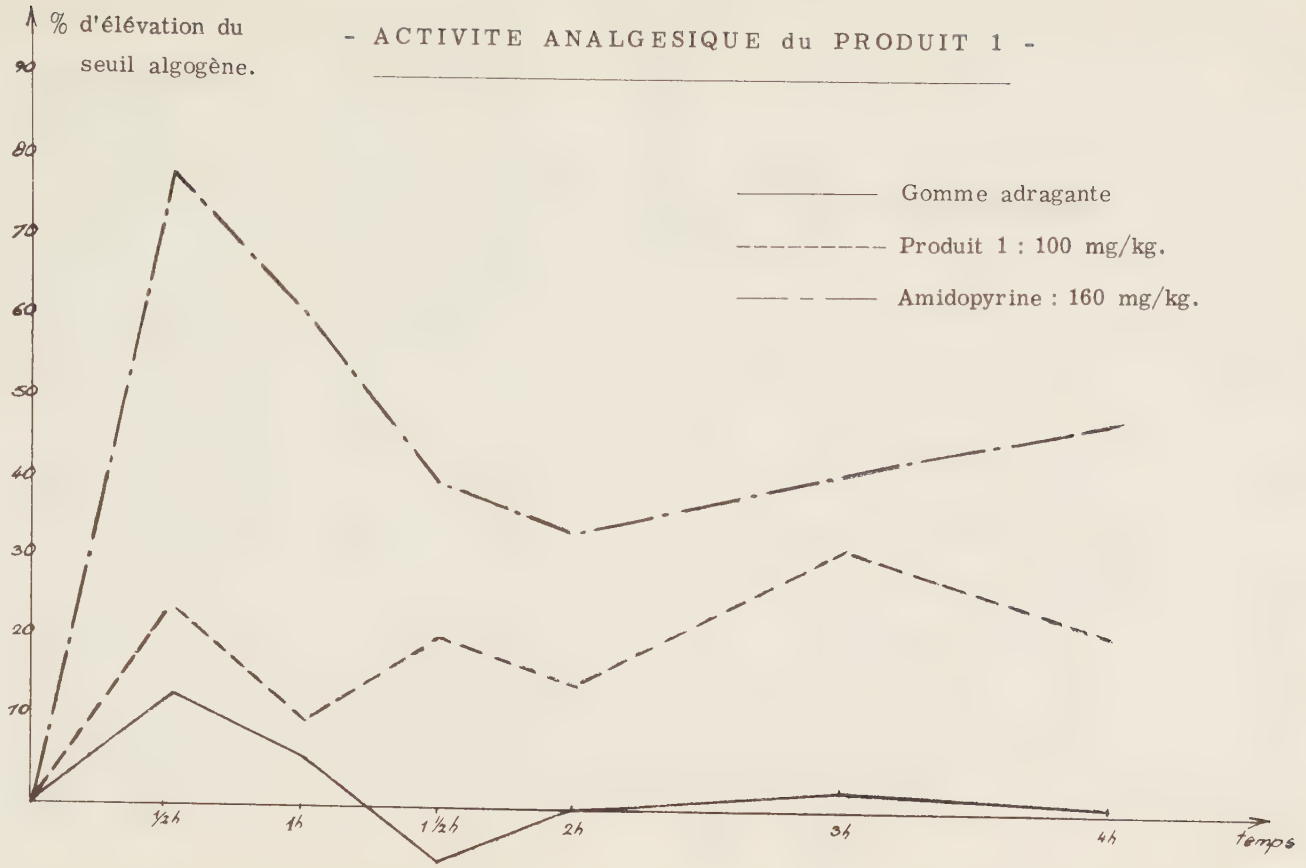
Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	Témoins	Produit 1	Produit 6
Nombre de crises	341	346	-
	404	-	375
% d'analgésie		- 1,5	+ 7

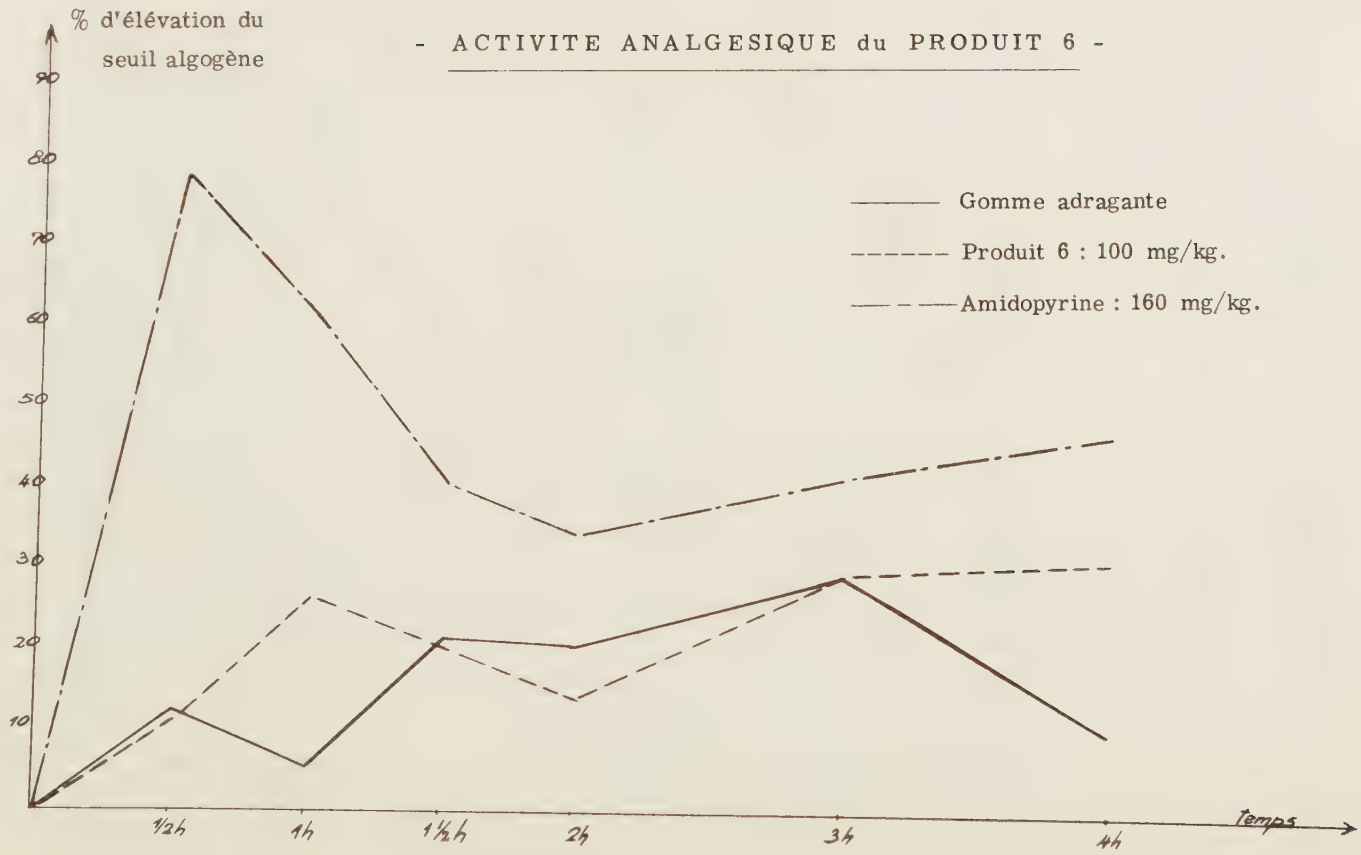
Nous pouvons donc conclure à l'absence d'activité analgésique à ce test.

B - Test de Woolfe et Mac Donald (50, 51).

Il est aussi dénommé " test de la plaque chauffante " et consiste à déterminer le temps de résistance de la souris


% d'élévation du seuil algogène.
- ACTIVITE ANALGESIQUE du PRODUIT 1 -
Gomme adragante
Produit 1 : 100 mg/kg.
Amidopyrine : 160 mg/kg.
90
80
70
60
50
40
30
20
10
½h
1h
1½h
2h
3h
4h
temps

- ACTIVITE ANALGESIQUE du PRODUIT 6 -



au contact d'une surface chauffée à 58°. Lorsque l'effet de la chaleur devient manifeste, la souris réagit en se léchant les pattes.

Il a été sélectionné 6 lots de 12 souris d'un poids voisin de 20 g. ainsi répartis :

- 2 lots témoins, les souris recevant 0, 5 ml. de solution de gomme adragante.
- 2 lots d'animaux recevant une substance de référence : l'amidopyrine, à la dose de 160 mg/kg. par voie orale.
- 1 lot d'animaux recevant le produit 1 à raison de 100 mg/kg par voie orale.
- 1 lot d'animaux recevant le produit 6 à raison de 100 mg/kg par voie orale.

Les résultats sont consignés sur les deux graphiques ci-joints. Chacun comporte 3 courbes : l'une pour le produit à tester, l'autre pour la substance de référence, la troisième pour les animaux témoins.

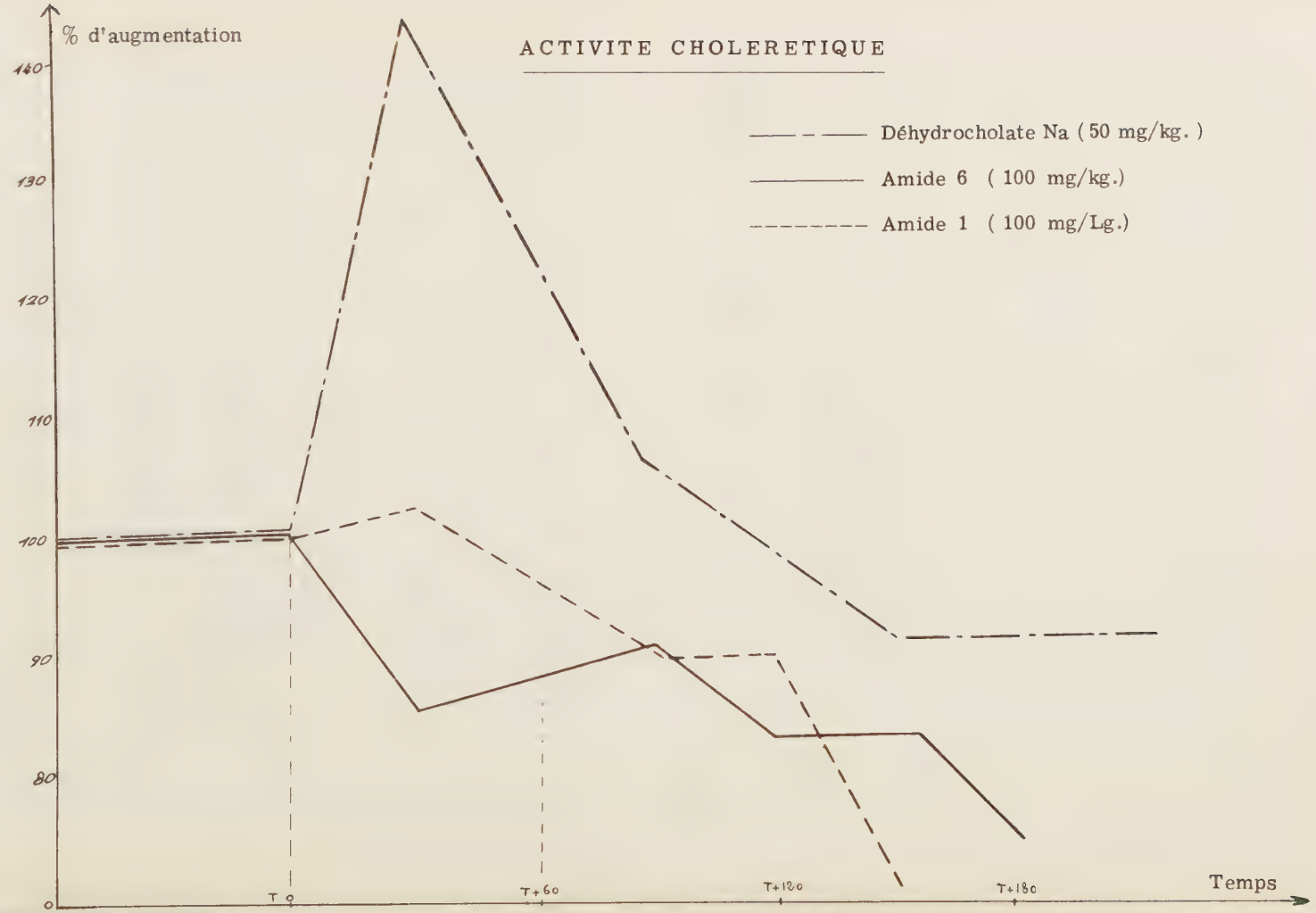
La technique de Woolfe et Mac Donald, comme la précédente, ne permet pas de mettre en évidence d'activité analgésique significative des produits 1 et 2.

Activité cholérétique.

Elle a été déterminée chez le rat blanc selon la technique de BOUCARD et ABELA (10). L'animal est anesthésié à l'éther et le cholédoque fistulisé par une mince et courte canule. Après réveil, il est enfermé dans un appareil à contention du type utilisé pour l'ulcère expérimental de contrainte. Le bout libre du cathéter plonge dans une petite éprouvette graduée au 1/20° qui sert d'appareil collecteur de mesures. Celles-ci sont effectuées toutes les 30 minutes.

Trois lots de rats, d'un poids voisin de 250 g., à jeun depuis 12 heures, ont été utilisés :

- 1 lot de 10 animaux reçoit la substance de référence, le déhydrocholate de sodium administré par sonde gastrique en suspension dans une solution de gomme adragante et à la dose de 50 mg/kg.
- 1 lot de 5 animaux reçoit, dans les mêmes conditions le produit 1.


% d'augmentation
ACTIVITE CHOLERETIQUE
Déhydrocholate Na (50 mg/kg.)
Amide 6 (100 mg/kg.)
Amide 1 (100 mg/Lg.)
140
130
120
110
100
90
80
0
T 0
T+60
T+120
T+180
Temps

RATS ♂

ACTIVITE CHOLERETIQUE

Administration per os du produit n° 1 en suspension à 25 mg/ml. dans la gomme adragante

	Produit de référence : 50 mg/kg.											Produit à tester : Produit n° 1										
ANIMAUX	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	moyenne	1	2	3	4	5						moyenne
cholérèse de base	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100						
pourcentage augmentation I	146	141	125	152	132	124	159	139	152	155	143	115	100	102	100	93						102
pourcentage augmentation II	132	137	111	136	107	121	127	111	148	116	125	82	100	100	93	104						95
pourcentage augmentation III	97	106	98	116	95	110	109	89	119	113	106	77	108	91	93	82						90
pourcentage augmentation IV	97	90	93	94	98	101	96	89	106	105	97	64	115	80	107	100						92
pourcentage augmentation V	87	90	89	96	100	88	91		117	98	95				67	64						65
pourcentage augmentation VI	85	79	81			93	82		97	105	88				61	64						63
pourcentage augmentation VII																						
pourcentage augmentation VIII																						

RATS ♂

ACTIVITE CHOLERETIQUE

Administration per os du produit n° 6 en suspension à 25 mg/ml. dans la gomme adragante.

	Produit de référence : Déhydrocholate de Na 50 mg/kg.											Produit à tester : Produit n° 6										
ANIMAUX											moyenne	1	2	3	4	5						moyenne
cholérèse de base												100	100	100	100	100						100
pourcentage augmentation I											143	92	84	93	78	82						86
pourcentage augmentation II											125	81	84	100	93	86						89
pourcentage augmentation III											105	119	84	89	85	80						91
pourcentage augmentation IV											97	86	80	100	78	70						84
pourcentage augmentation V											95	76	80	96	107	64						84
pourcentage augmentation VI											88	81	72	89	63	64						74
pourcentage augmentation VII																						
pourcentage augmentation VIII																						

- 1 lot de 5 animaux reçoit, dans les mêmes conditions, le produit 6.

Les résultats sont consignés dans les tableaux et le graphique ci-joints. Le pourcentage d'augmentation de la cholérèse est calculé d'après la formule :

$$\frac{\text{cholérèse après injection du produit}}{\text{cholérèse de base}} \times 100$$

Dans les conditions expérimentales ainsi précisées, les produits 1 et 6 ne présentent aucune activité cholérétique.

C O N C L U S I O N S

Emanation d'un groupe de laboratoires mettant en commun leurs activités de recherches, notre travail a comporté plusieurs aspects : chimique, bactériologique, pharmacodynamique ; ces aspects, dans notre esprit, n'étaient pas indépendants, mais au contraire liés entre eux par des idées directrices que nous pouvons résumer ainsi : configuration électronique et activité biologique. Nos conclusions doivent être envisagées sous chacun des trois aspects énumérés, d'abord séparément, puis ensemble.

Sur le plan chimique, nous avons préparé 7 composés, amides de l'acide thiofène carboxylique ou de l'acide thiofène acétique, ainsi que divers produits intermédiaires, notamment les acides eux-mêmes et leurs chlorures. Tous ces produits ont été obtenus à un degré suffisant de pureté et avec des rendements convenables. Nous n'avons enregistré qu'un seul échec avec le produit n°8. Les méthodes auxquelles nous avons fait appel sont des méthodes classiques ou publiées dans la littérature. Nous avons largement utilisé dans nos cristallisations, le diméthyl-formamide, non sans constater que les traces de ce solvant étaient difficiles à éliminer.

Sur le plan bactériologique, nous avons eu deux désillusions : l'impossibilité de pratiquer les tests dans des conditions convenables avec la plupart de nos produits et le résultat négatif fourni par les autres.

Sur le plan pharmacodynamique, trois essais d'orientation ont été pratiqués sur les produits 1 et 6, du point de vue toxicité, activité analgésique périphérique et pouvoir cholérétique. Si ces produits paraissent peu toxiques, ils sont par contre dépourvus d'activité dans les domaines explorés.

Si nous considérons maintenant ces résultats dans leur ensemble, nous pouvons conclure :

- que la présence d'une fonction amide dans nos produits n'induit pas de propriétés analgésiques, comme on aurait pû l'espérer.
- que l'introduction d'un reste thiényl carboxylique ou thiényl acétique sur des molécules bactériologiquement inactives ne leur confère pas d'activité, bien que nos méthodes d'essais appellent des réserves.
- que notre hypothèse de départ concernant l'activité des composés riches en électrons π n'est pas vérifiée dans les domaines explorés.
- que notre hypothèse concernant l'influence de la conjugaison sur l'activité pharmacodynamique n'est malheureusement pas vérifiable dans l'exemple que nous avons choisi.

Nous espérons néanmoins que notre travail s'inscrira comme une tentative d'orientation dans un domaine très actuel, celui de la pharmacologie basée sur des configurations électroniques.

Vu,
Clermont-Ferrand, le 8 mai 1968
Le Président du Jury
P. TRONCHE

Vu et Permis d'Imprimer
n° Ph 3/68
Clermont-Ferrand, le 13 Mai 1968
Le Doyen de la Faculté Mixte de
Médecine et de Pharmacie.

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABREU B.E., TROESCHER-ELAM E. - J. Pharmacol., 1946, t. 86, p. 205.

2 - ANONYME, Chemistry and Industry, 1964, p. 1927.

3 - BASTIN R., LAPRESLE C., LAFAIX C. - Revue du Praticien, 1966, t. 16, p. 1079.

4 - BEHRENS, KINGKADE - J. Biol. Chim., 1948, t. 176, p. 1047.

5 - BELLAMY L.J. - The infra red spectra of complex molecules London, Methuen and Cie Ltd., 1964.

6 - BLICKE F.F. - Thiophene and its derivatives. Interscience Pub., New-York, 1952, p. 29-45.

7 - BLICKE, LEONARD, - J. Amer. Chem. Soc., 1946, t. 48, p. 1934.

8 - BLICKE, ZIENTY - J. Am. Chem. Soc., 1941, t. 63, p. 2945.

9 - BLICKE F.F., TSAO M.U. - J. Am. Chem. Soc., 1944, t.66, p. 1645

10 - BOUCARD M., ABELA R. - Ann. Pharm. Fr., 1963, t. 21, p. 551-559.

11 - Brevet spécial de Médicament CIBA, n° 5752 M et 5753 M du 11 Octobre 1966.

12 - Brevet SANDOZ date de dépôt non connue

13 - Brevet BELLON date de Dépôt non connue.

14 - Brevet Spécial de Médicament n° 4150 M du 31 Décembre 1964.

15 - Brevet Spécial de Médicament n° 5504 M du 10 Juin 1966.

16 - Brevet d'Invention Français, n° 1466 244 du 12 Décembre 1966.

17 - Brevet Spécial de Médicament n° 4616 M du 5 Octobre 1965.

18 - BUZAS A., FROSSARD J., TESTE J. - Ann. Pharm. Fr., 1961, t. 19, n° 6.

19 - CAMPAIGNE E. - J. Am. Pharm. Assoc., 1957, 46, p.129-131.

20 - CARMACK M. - Organic Reactions 3, 85, 1946.

21 - CHAUVETTE R.R., FLYNN E.H., JACKSON B.G., LAVAGNINO E.R., MORIN R.B., MUELLER R.A., PIOCH R.P., ROESKE R.W., RYAN C.W., SPENCER J.L., VAN HEYNINGEN E. - J. Amer. Chem. Soc. 1962, t. 84, p. 3401.

22 - DAVID ALLEN SHIRLEY - Preparation of organic intermediates. John Wiley and Sons, 1951, p. 282.

23 - DAVID ALLEN SHIRLEY - Preparation of organic intermediates, John Wiley and Sons, 1951, p. 283.

24 - EGLI, Ber - 1885, 18, p. 546

25 - FLURY, ZERNIK - Chem. Ztg., 1932, 56, 149.

26 - GONNELLA J.S., OLEXY V.M., JACKSON G.G. - Anti-microbial agents and Chemotherapy, 1965, p. 901, G.L. Hobby Ed.

27 - GRISCHKEWITSCH-TROCHIMOVSKI - Chem. Zent., 1911, 1, 1851.

28 - GRONOWITZ S., HOFFMANN R.A. - Arkiv Kemi, 1958, t.13, p. 279.

29 - GRONOWITZ S., HOFFMANN R.A. - Arkiv Kemi, 1961, t. 16, p. 539.

30 - HARTOUGH H.D., CONLEY L.G. - J. Am. Chem. Soc., 1947, t. 69, p. 3096.

31 - HEILBRON I. - Dictionary of organic compounds, Eyre and Spothiswoode Pub. London, 1961, Vol.5, p. 3056.

32 - HEILBRON I. - Dictionary of organic compounds, Eyre and Spothis-Woode Pub. London, 1965, Vol. I, p. 31.

33 - HEILBRON I. - Dictionary of organic compounds, Eyre and Spothis-Woode Pub., London, 1965, vol. 2, p. 1170.

34 - HEILBRON I. - Dictionary of organic compounds, Eyre and Spothis-Woode Pub. London, 1965, vol. 3, p. 1536.

35 - HEILBRON I. - Dictionary of organic compounds, Eyre and Spothis-Woode Pub., London, 1965, vol. 5, p. 3054.

36 - HEILBRON I. - Dictionary of organic compounds, Eyre and Spothis-Woode Pub., London, 1965, vol. 5, p. 3055.

37 - HENDERSHOT L.C., FORSAITH J. - J. Pharmacol. Exp. Ther. 1959, 237, 125.

38 - HOUBEN, FISHER - J. Prakt. Chem., 1929, 123, (2) - 315.

39 - JACQUELIN A. - Etude critique et bilan des apports récents au problème des bronchites chroniques. Sem. Hôp., 1964 50, p. 2729-2734.

40 - JAKOBSEN H.J., LAWESSON S.O. - Tetrahedron, 1965, t. 21, p. 3331.

41 - JOUBERT - Conférence école nationale vétérinaire de Lyon, " Virucides, virostatiques, et interférents viraux ".

42 - KARRER, REBMANN, ZELLER - Helv. Chem. Acta, 1919, 2, 482, et 1920, 3, 261.

43 - KJELDAHL Z. - Ann. Chem., 1883, 22, p. 366.

44 - KOJI NAKANISHI - Infra red absorbstion spectroscopy, practical, Holden, Day Inc. San Francisco and Nankado Company limited Tokyo, 1964.

45 - KOSTER R., ANDERSON M., DE BEER E.J. - Fed. Proc., 1959, t. 18, p. 412.

46 - KRAUCH, KUNTZ - Org. Name Reactions, p. 257.

47 - LANDS A.M., NASH V.L., HOOPER K.Z. - J. Pharmacol. 1946, t. 86, p. 129.

48 - LANDS A.M., HOOPE J.O., LEWIS J.R., ANANENKO E. - J. Pharmacol., 1950, t. 100, p. 19.

49 - LECIERE Mr et Mme - C.R. 1932, 194, 286.

50 - LESPAGNOL A., MERCIER J., GIRAUD P. - Ann. Pharm. Fr., 1964, t. 22, p. 131-136.

51 - LESPAGNOL A., DEVERGNIES M., LABIAU O. - Bull. Soc. Pharm. Lille, 1965, p. 35-39.

52 - LODER B., NEWTON G.G.F., ABRAHAM E.P. - Biochem J., 1961, t. 79, p. 408.

53 - MARTIN M.L., ANDRIEU C., MARTIN G.J. - Bull. Soc. Chim., 1968, t. 2, p. 698.

54 - MEYER V. - Die Thiophengruppe, Brauschweig, 18898-69.

55 - MILLIGAN B., SWAN J.M.- J. Chem. Soc., 1959, 2969.

56 - NEWMAN M.S., LOWRIE M.S. - J. Am. Chem. Soc., 1954, t. 76, p. 6196.

57 - NOBLES W.L. - J. Am. Pharm. Assoc., 1958, t. 47, p.895-896.

58 - NORTHEY E.H. - Sulfonamides and allied compounds, New-York, Reinhold Publishins Corporation 1948, p. 429.

59 - Pharmacopée française 1965.

60 - QUEVAUVILLIER A. - Chim. Pharm. Fr., 1946, t. 4,p. 237.

61 - ROBBA M., MOREAU R.C. - Ann. Pharm. Fr., 1964, t. 22, p. 201-210.

62 - ROBBA M., MOREAU R.C. - Ann. Pharm. Fr., 1965, t. 23, p. 103-111.

63 - ROBBA M., ROQUES B., LE GUEN Y. - Bull. Soc. Chim., 1967, p. 4220-4235.

64 - ROBBA M., ROQUES B., BONHOMME M. - Bull. Soc. Chim. 1967, p. 2495-2507.

65 - ROSEMUND, STRUCK - Ber 1919, 52, 1749, et Chem. Zentr. 1921, 11, 73.

66 - SCHICK, HARTOUGH - J. Am. Chem. Soc., 70, 287, (1948).

67 - SCHMITT J., SUGUET M. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1956, p. 755.

68 - SCHOMAKER, PAULING - J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 1769.

69 - SCHORINGEN - Ber 1910, 43, 1942.

70 - STEINKOPF, OHSE - Ann. 1924, 437, p. 14-22.

71 - STEINKOPF, WOLFRAM - Ann., 1924, 437, p. 24-36.

72 - STEINKOPF, OHSE - Ann. 1926, 448, p. 205-210.

73 - THEUS P.M., WEUFFEN W. - (Institut Med. Mikrobiol. Epidemiol. Ernst Moritz Arndt. Univ. Greifswald Ger.) Arch. Pharm. (Weinheim) 300 (7), 629, 40, (1967).

74 - WIBERG K.B., Mc SHANE H.F., CLIFF S., HAMILTON et PAULEY J.M. - Organic synthesis, Vol. 3, p. 197.

75 - WILLGERODT J. - Prakt. Chem., 1886, 33, 150.

76 - WITKIN L.B., HEUBNER C.F. et Coll. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961, 133, p. 400-408.

77 - WOOLFE G., Mc DONALD A.D. - J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944, t. 80, p. 301.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... page 1

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES ..... page 3

A - Le Thiofène ..... page 4

B - Activité pharmacodynamique des dérivés du Thiofène ..... page 8

RECHERCHES PERSONNELLES ..... page 19

A - Etude chimique ..... page 21

I - Matières premières ..... page 23

II - Synthèse des acides thioféniques ..... page 26

1 - l'acide thiényl carboxylique-2 ..... page 26
2 - l'acide thiényl acétique-2 ..... page 29

III - Synthèse des chlorures d'acides ..... page 38

IV - Synthèse des amides ..... page 41

V - Méthodes analytiques ..... page 61

VI - Etude des structures : Spectres Infra-rouges ..... page 63

B - Etude biologique ..... page 75

I - Etude bactériologique ..... page 77

II - Etude pharmacodynamique ..... page 81

Approximation de la toxicité ..... page 81
Activité analgésique des amides synthétisées page 82
Activité cholérétique ..... page 85

CONCLUSIONS ..... page 91

BIBLIOGRAPHIE ..... page 95